

*На правах рукописи*

**ЦЫРЕНОВ ДАМБА ДАМДИНОВИЧ**

**КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ  
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ТРОМБЭНДАРТЕРЭКТОМИИ ИЗ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ  
АРТЕРИИ**

14.01.05 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

МОСКВА

2021

Работа выполнена в отделе сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН

**Акчурин Ренат Сулейманович**

**Официальные оппоненты:**

**Затейщиков Дмитрий Александрович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий первичным сосудистым отделением Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы»

**Явелов Игорь Семенович** - доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и на сайте <https://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Ускач Татьяна Марковна**

**Список сокращений**

АВС-активированное время свертывания крови

АФС - антифосфолипидный синдром

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ГГЦА - глубокий гипотермический циркуляторный арест

ДЗЛА - давление заклинивания в легочной артерии

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИК - искусственное кровообращение

КПОС - катетеризация правых отделов сердца

КТ –компьютерная томография

ЛА- легочная артерия

ЛАГ - легочная артериальная гипертензия

ЛСС - легочно-сосудистое сопротивление

НМГ- низкомолекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

ОПП- острое повреждение почек

ПЖСН- правожелудочковая сердечная недостаточность

РЛГ –резидуальная легочная гипертензия

РОЛ – реперфузионный отек легких

СВ - сердечный выброс

СДЛА - систолическое давление в легочной артерии

СИ –сердечный индекс

Т6МХ - тест шестиминутной ходьбы

ТР - трикуспидальная регургитация

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

ТЭЭ - тромбэндартерэктомия из ветвей легочной артерии

ФК - функциональный класс

ХТЭЛГ - хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЦВД - центральное венозное давление

ЭхоКГ - эхокардиография

BNP - мозговой натрийуретический пептид

СПП - площадь правого предсердия

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность исследования.** Согласно рекомендациям российского и европейского кардиологических обществ, американской ассоциации сердца методом выбора в лечении ХТЭЛГ является ТЭЭ [Чазова И.Е. и соавт., 2016; Galie N. и соавт., 2016г, McLaughlin V.V. и соавт., 2009]. Не вызывает сомнений, что после успешной ТЭЭ происходит значимое снижение ЛСС, СДЛА, что ведет к уменьшению или полному регрессу клиники ПЖСН, характерной для ХТЭЛГ.

Вместе с тем, как и при любой операции, после ТЭЭ возможно развитие некоторых осложнений, в том числе специфических для данного вмешательства. Одним из наиболее часто встречающихся осложнений - от 10 до 40% - является реперфузионный отек легких [Levinson R. и соавт., 1986; Kerr К.М. и соавт., 2000]. Согласно результатам международного регистра частота РОЛ составила 20% [Delcroix M. и соавт., 2016]. Крайняя степень выраженности РОЛ сопровождается тяжелой гипоксемией, значительным повышением СДЛА, снижением СВ [Чазова И.Е. соавт., 2015].

Другое патологическое состояние - резидуальная легочная гипертензия может развиваться после как после неполного удаления обструктивного материала, так и после успешной ТЭЭ, вследствие операционной травмы и дисфункции ветвей ЛА, связанной с ИК. РЛГ остается значимой проблемой у 5-35% пациентов, перенесших ТЭЭ, и является наиболее частой причиной послеоперационной летальности. Следует обратить внимание, что под РЛГ авторы понимают повышение ЛСС более  $400-500 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$  [Jenkins D. и соавт., 2017; Mayer E. и соавт., 2011; Kramm T. и соавт., 2005]. Послеоперационный период может осложниться легочным кровотечением, ПЖСН. Лечение ПЖСН включает инотропную поддержку, коррекцию пред- и постнагрузки правого желудочка, применение оксида азота, в тяжелых случаях – экстракорпоральную мембранную оксигенацию [Jenkins D. и соавт., 2015; Kelava M. и соавт., 2019; Banks D.A. и соавт., 2014].

Применение длительного ИК и ГГЦА для обеспечения «сухого» операционного поля во время ТЭЭ потенциально опасно развитием неврологических нарушений в виде постгипоксической энцефалопатии и хорееподобных гиперкинезов, а также ОПП [Чазова И.Е. и соавт., 2015; Vuylsteke A. и соавт., 2011; Surie S. и соавт., 2010; Korsholm K. и соавт., 2017]. Согласно результатам международного регистра ХТЭЛГ 2007-2009гг.

(n=679), в когорте оперированных больных (n=386) неврологические осложнения разной тяжести были зарегистрированы в 11% случаев [Maueг E. и соавт., 2011].

Частота развития ОПП при операциях с ИК может достигать 30%, в тяжелых случаях необходимо применение заместительной почечной терапии (ЗПТ), в среднем, у 1-3,3% оперированных больных [Копылова Ю.В. и соавт., 2010]. Grosjean F. и соавторы в собственном исследовании (n=347) описывают развитие ОПП после ТЭЭ в 26,5%, в т.ч. требующей ЗПТ – в 2,3% случаев; с развитием указанного осложнения были независимо ассоциированы более высокий предоперационный уровень эндотелина-1 (p=0,008), больший индекс массы тела (p=0,022), мужской пол (p=0,005) и большая продолжительность хронической болезни почек (ХБП) (p=0,002) [Grosjean F. и соавт., 2018]. В датском исследовании ЗПТ после ТЭЭ потребовалась в 16,8% случаев [Korsholm K. и соавт., 2017].

В некоторых зарубежных и российских источниках выделены предикторы госпитальной и отдаленной смертности после ТЭЭ, однако попытки прогнозирования конкретных осложнений встречаются в редких исследованиях. Установлено, что высокая предоперационная ЛСС (более 1000 дин/сек/см<sup>5</sup>) была ассоциирована с четырехкратным увеличением госпитальной летальности [Madani M. и соавт., 2012]. В нашей стране метод ТЭЭ внедрен сравнительно недавно и выполняется лишь в единичных клиниках. Остаются неизученными некоторые аспекты периоперационного ведения больных, прогнозирования постоперационных осложнений после ТЭЭ и эффективных методов борьбы с ними. Поэтому анализ факторов, влияющих на течение раннего послеоперационного периода ТЭЭ, является весьма актуальным.

**Цель исследования:** провести анализ взаимосвязи между до- и интраоперационными клинико-инструментальными факторами и неблагоприятным исходом тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в госпитальном периоде.

#### **Задачи исследования**

1. Определить дооперационные параметры (клинические, лабораторные, инструментальные) и интраоперационные факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии (смерть и клинически значимые послеоперационные осложнения), развившегося в госпитальном периоде.

2. Выявить факторы, ассоциированные с развитием реперфузионного отека легких после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в госпитальном периоде.

3. Выявить факторы, связанные с развитием острого повреждения почек в госпитальном периоде после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии.

4. Установить, с какими до- и интраоперационными факторами связана вероятность развития неврологических осложнений в раннем послеоперационном периоде после ТЭЭ.

5. Определить факторы, ассоциированные с потребностью в продленной (более 48 часов) искусственной вентиляции легких после ТЭЭ.

**Научная новизна.** Впервые в России дана комплексная оценка клинико-инструментальных факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом и ранними послеоперационными осложнениями тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии.

**Практическая значимость работы.** На основании результатов исследования оптимизированы принципы оценки риска неблагоприятного исхода ТЭЭ в целом и риска развития отдельных осложнений в госпитальном периоде. Оптимизированы методологические подходы, способствующие улучшению клинического результата операции в госпитальном периоде.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. С вероятностью развития неблагоприятного исхода тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии (смерть и клинически значимые послеоперационные осложнения) в госпитальном периоде независимо ассоциированы большой возраст и наличие у больного антифосфолипидного синдрома.

2. С развитием реперфузионного отека легких после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в госпитальном периоде независимо ассоциированы большой возраст, курение в анамнезе.

3. С развитием острого повреждения почек после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в госпитальном периоде связаны большой возраст пациента и большая длительность ИВЛ.

4. При анализе до- и интраоперационных факторов установлено, что с вероятностью развития преходящих неврологических осложнений после

тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии связаны увеличение общей длительности глубоких гипотермических циркуляторных арестов, высокий уровень д-димера.

5. С вероятностью потребности в продленной ИВЛ после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии независимо ассоциировано наличие антифосфолипидного синдрома.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Полученные данные внедрены в научную и практическую работу отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, применении стандартных статистических тестов, включении достаточного количества пациентов. Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 26 июля 2018 года (протокол № 8/2018).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ. Материалы работы были представлены на отечественных и международных конгрессах.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, представления двух клинических случаев и списка литературы, включающего 194 публикации отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 26 рисунками.

**Личный вклад автора.** Автором проведен отбор больных согласно критериям включения и исключения. Соискатель курировал всех пациентов, вошедших в проспективную часть исследования, назначал терапию, план обследования, участвовал в отборе кандидатов на хирургическое лечение, проводил оценку послеоперационного риска, осуществлял предоперационную подготовку пациентов, лечение послеоперационных осложнений. Автором проведен сбор анамнестических,

клинических, лабораторных данных, анализ результатов всех инструментальных исследований. Автором создана база данных для статистической обработки материала, проведен анализ и научная интерпретация полученных данных, подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования**

Всего на базе ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в период с 2010 по 2018гг обследовано 93 пациента с ХТЭЛГ, из них 60 пациентов (64,5%) признаны операбельными, 8 из которых отказались от хирургического лечения. Таким образом, в отделе сердечно-сосудистой хирургии ТЭЭ выполнена 52 пациентам; в 5 случаях ТЭЭ сочеталась с коронарным шунтированием, и это явилось критерием исключения, так как возможная дисфункция левого желудочка у данных пациентов могла послужить причиной посткапиллярной легочной гипертензии. В итоге в исследование включены 47 пациентов, перенесших ТЭЭ. Больные наблюдались в течение госпитального периода, всем проводилась оценка клинических, инструментальных, гемодинамических, лабораторных параметров. Проводилась диагностика и лечение осложнений, оценка взаимосвязи факторов, ассоциированных с развитием данных патологических состояний. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

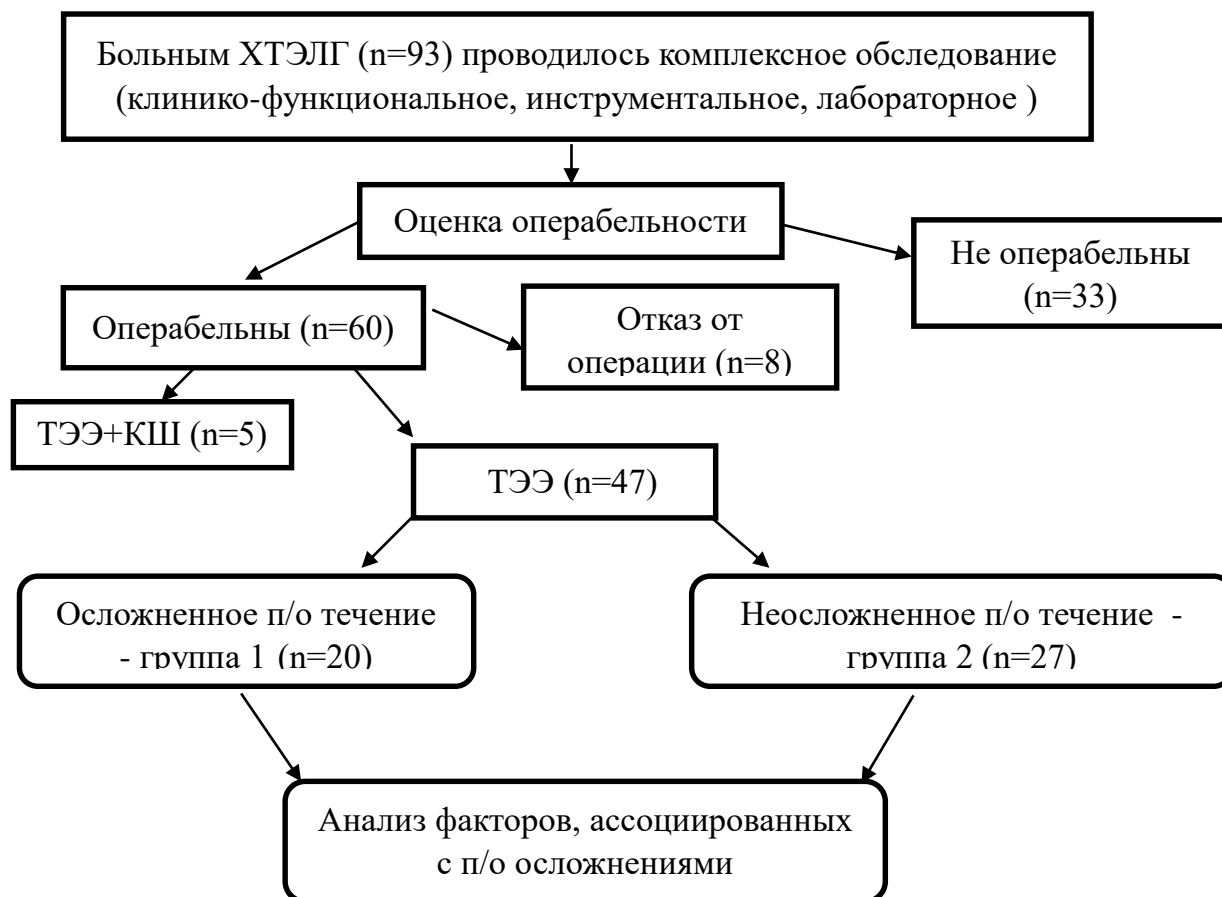
Общая группа (n=47) представлена 29 мужчинами (61,7%) и 18 женщинами (38,3%). Средний возраст больных составил  $50,7 \pm 13,3$  лет, минимальный - 26 лет, максимальный - 74 года. Доля больных со 2 ф.к. ХТЭЛГ согласно классификации ВОЗ составила 19,1%, с 3 ф.к. - 55,4%, с 4 ф.к. - 25,5%. Характеристика больных представлена в таблице 1.

**Дооперационное обследование и лечение.** Пациентам проводились регистрация электрокардиограмм в 12 общепринятых отведениях, рентгенография органов грудной клетки, спирометрия, трансторакальная эхокардиография по стандартному протоколу.

КПОС с острой фармакологической пробой с вазодилататором выполнялась на аппарате AlluraXper FD-10 (Philips, Нидерланды) кубитальным, реже феморальным венозным доступом. Через установленный интродьюсер размером 6F сначала в правое предсердие, затем в правый желудочек и легочную артерию проводился специальный



катетер Свана-Ганца с целью определения гемодинамических и расчетных показателей (систолическое, диастолическое, среднее давление в легочной артерии), давление в правых камерах сердца, ДЗЛА, СВ, СИ, ЛСС, сатурация кислорода в артериальной и смешанной венозной крови). ЛСС рассчитывалось по формуле:  $ЛСС = (Ср.ДЛА - ДЗЛА) \times 80/СВ$ .



**Рисунок 1.** Дизайн исследования

При необходимости проводился расчет отношения системного кровотока к легочному для определения наличия и направления сброса крови. Индекс ЛСС рассчитывался как  $ЛСС/площадь\ поверхности\ тела$ .

Выполнялась инвазивная ангиопульмонография в режиме субтракции окружающих тканей в прямой и боковой проекциях для выявления тромботических, стенотических или других поражений сосудов легочного русла. Пациентам старше 45 лет проводилась коронарография с целью исключения гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, риска периоперационного инфаркта миокарда. КТ в режиме ангиопульмонографии проводилась на мультиспиральном (64-срезовом) компьютерном томографе "Aquilion" (Toshiba, Япония).

**Таблица 1.** Исходные клинико-инструментальные и лабораторные параметры общей группы больных

Параметр	$\mu \pm \sigma$	M [p25: p75]	min	max	n
Возраст, лет	50,7 ±13,3	54,0 [37,0:59,0]	26,0	74,0	47
Анамнез ХТЭЛГ до операции, лет	5,5±5,2	5,0 [2,0:6,0]	0,5	30,0	47
ФК ХТЭЛГ (ВОЗ)	3,1 ±0,7	3,0 [3,0:4,0]	2,0	4,0	47
Т6МХ, м	267,0 ±123,5	250,0 [163,0:346,0]	94,0	554,0	47
Одышка по Боргу, балл	5,4 ±1,8	6,0 [4,0:7,0]	0,5	8,0	47
ВНР, пг/мл	347,0±294,0	357,0 [112,0:448,0]	11,0	1574,0	47
ЖЕЛ вдоха, % от должного	100,5±15,6	98,0 [90,0:109,0]	67,0	144,0	47
ОФВ1сек/ФЖЕЛ	3,8±14,8	0,8 [0,7: 0,8]	0,6	80,0	47
ОФВ1сек, % от должного	99,0±15,7	97,0 [89,0:110,0]	62,0	138,0	47
Пораженные сегментарные ветви правой ЛА	6,8±1,5	7,0 [6,0:8,0]	3,0	9,0	47
Пораженные сегментарные ветви левой ЛА	5,4±1,4	5,0 [5,0:6,0]	3,0	8,0	47
СДЛА Эхо-КГ, мм.рт.ст.	86,7±20,6	86,0 [73,0:100,0]	35,0	130,0	47
Площадь ПП, см <sup>2</sup>	27,7±8,9	26,0 [20,0:33,0]	13,0	54,0	47
КДР ЛЖ, мм	44,8±5,1	46,0 [41,0:48,0]	30,0	52,0	47
БР ПЖ, мм	49,8±7,9	48,0 [45,0:53,0]	30,0	68,0	47
ТАРСЕ, см	1,4±0,4	1,4 [1,1:1,5]	0,7	2,5	47
Сатурация артериальной крови, %	92,9±3,7	93,0 [90,0:96,0]	86,0	99,0	47
СДЛА КПОС, мм.рт.ст.	85,8±17,4	85,0 [72,0:99,0]	48,0	128,0	47
Ср.ДЛА КПОС, мм.рт.ст.	48,8±9,8	47,0 [41,0:55,0]	31,0	80,0	47
СВ, л/мин	3,7±0,9	3,5 [3,0:4,3]	1,9	6,1	47
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	1,9±0,5	1,8 [1,6:2,2]	0,9	3,8	47
ЛСС, дин*сек/см <sup>5</sup>	958,4±317,9	889,0 [742,0:1188,0]	388,0	1642,0	47
Индекс ЛСС, дин*сек/м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	1874,0±655,0	1749,0 [1435,0:2240,0]	855,0	3582,0	47

Примечание:  $\mu$  - среднее значение,  $\sigma$  - стандартное отклонение, M - медиана, p25- 25-й процентиль; p75 - 75-й процентиль, min –минимальное значение, max-максимальное значение,

*n*-количество наблюдений, ФК-функциональный класс, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы, BNP – натрийуретический пептид, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОФВ1сек – объем форсированного воздуха за первую секунду, ОФВ1сек/ФЖЕЛ – отношение объем форсированного воздуха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких, ЛА – легочная артерия, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, S ПП – площадь правого предсердия, БР ПЖ – базальный размер правого желудочка, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, ТР- трикуспидальная регургитация, Эхо-КГ-эхокардиография, КПОС – катетеризация правых отделов сердца, Ср.ДЛА- среднее давление в легочной артерии, СВ- сердечный выброс, СИ –сердечный индекс, ЛСС –легочное сосудистое сопротивление, ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления.

Инвазивная ангиопульмонография, несмотря на высокую информативность, имеет ряд недостатков: неполноценное контрастирование верхнедолевых ветвей, наложение тени сердца и плечевого пояса в боковых проекциях. Поэтому, планирование ТЭЭ выполнялось только при сопоставлении этих двух визуализирующих исследований, что позволяло практически полностью исключить ошибки топической диагностики поражения легочного сосудистого русла

Всем больным проводились клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма, определение BNP, антифосфолипидных антител (наборы для ИФА Anti-Cardiolipin IgG/IgM Orgentec, Germany), антитромбина III (STA-compact Diagnostica Stago, Франция), выявление мутаций генов протромбина, фактора свертывания V, гена бета-фибриногена G455A.

Оценка риска при кардиохирургическом вмешательстве проводилась по общепризнанной шкале Euroscore II [Nashef S.A., 2012]. В собственном исследовании проводился приблизительный расчет риска госпитальной смерти по данной шкале, при выборе в графе “вид операции” устанавливалось “изолированное вмешательство, отличное от коронарного шунтирования”.

Перед ТЭЭ большинство пациентов получали ЛАГ-специфическую терапию, диуретические препараты; коррекция дозы последних проводилась под контролем водного баланса и веса. При уменьшении выраженности отеочного синдрома дозы диуретических препаратов снижались за 3-4 суток до операции с целью профилактики ОПП. При приеме пациентом на момент поступления Варфарина проводился переход на инъекции НМГ в лечебной дозе.

Операция выполнялась в отделе сердечно-сосудистой хирургии. Для обеспечения «сухого» операционного поля проводились ГГЦА со снижением температуры тела до 19-22<sup>0</sup>С с периодами реперфузии от 12 до 20 минут.

**Лечение в отделении реанимации.** При неосложненном течении раннего послеоперационного периода лечение в отделении реанимации проводилось двое суток после ТЭЭ. Осуществлялся контроль параметров гемодинамики с помощью катетера Свана-Ганца до стабилизации состояния. После прекращения оттока геморрагического отделяемого по дренажам начиналась постоянная внутривенная инфузия НФГ с исходной скоростью 100 ед/час с постепенным увеличением до 500-800 ед/час под контролем АЧТВ, АВС. ИВЛ продолжалась до стабилизации клинического состояния, показателей гемодинамики, газового состава артериальной и венозной крови. При неосложненном течении экстубация проводилась к 22-24 часу после операции.

**Лечение в отделении ССХ в раннем послеоперационном периоде.** Продолжалась антикоагулянтная терапия; для достижения целевого уровня АЧТВ 60-80с скорость инфузии НФГ наращивалась до 1000 ед/час (24000 ед/сутки) и более. На 4-5е сутки выполнялись переход с НФГ на НМГ, удаление электродов для временной электрокардиостимуляции, контроль рентгенографии органов грудной клетки и Эхо-КГ для исключения наличия воздуха, патологического количества жидкости в перикардальной и плевральных полостях. В дальнейшем начиналась терапия Варфарином. При достижении нижней границы целевого для данной категории больных уровня МНО, равного 2,5, прекращались инъекции НМГ.

Диуретическая терапия проводилась в зависимости от баланса жидкости. Стандартная терапия включала антибиотики; по показаниям назначались ЛАГ-специфические препараты. Под контролем проводились активизация с ежедневным увеличением объема движений и дистанции ходьбы, дыхательная гимнастика. Все пациенты с неврологическими осложнениями курировались совместно с неврологом; обычно назначались малые нейролептики (хлорпротиксен) и М-холиноблокаторы (бипериден).

**Критерии выявления осложнений.** Для диагностики РОЛ использованы следующие критерии: появление новых альвеолярных/интерстициальных инфильтратов на рентгенограмме органов грудной клетки и/или гипоксемии, которую невозможно было объяснить другими причинами [Jenkins D. и соавт., 2017; Mayer E. и соавт., 2011;

Banks D.A. и соавт., 2014]. Критерии гипоксемии: сатурация крови кислородом ( $SpO_2$ )  $\leq$  90 % и/или парциальное давление кислорода в артериальной крови  $PaO_2 \leq 60$  мм рт. ст.

Критерием РЛГ считали повышение ЛСС в раннем послеоперационном периоде более  $400 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ . Для выявления таких осложнений, как ПЖСН, кровотечение из послеоперационной раны, использованы общепризнанные критерии [Mayer E. и соавт., 2011; Banks D.A. и соавт., 2014; Hsieh W.C. и соавт., 2018]. ПЖСН устанавливалась в случае повышения ЦВД более 14 мм.рт.ст. при ДЗЛА менее 15 мм.рт.ст., в сочетании со снижением сократительной способности ПЖ по Эхо-КГ, требующего для компенсации состояния инфузии допамина/добутамина или адреналина.

Критериями хирургического кровотечения считали скорость отделяемого по дренажам 200 мл/час в течении 3 часов, либо 300 мл/час в течение 2 часов, либо суммарная кровопотеря за сутки более 1000 мл. ОПП определялось согласно международной классификации RIFLE [Lopes J.A. и соавт., 2013]. Неврологические осложнения подтверждались заключением невролога; при необходимости назначались КТ, магнитно-резонансная томография головного мозга. Послеоперационный период считался осложненным а исход неблагоприятным, если у пациента развивалось одно или несколько из вышеуказанных патологических состояний. На основании данного факта формировались группы осложненного и неосложненного послеоперационного течения.

Часть пациентов с осложненным послеоперационным течением нуждалась в продленной ИВЛ. Критерий продленной ИВЛ – продолжительность более 48 часов. Проводился отдельный анализ факторов, ассоциированных с необходимостью в продленной ИВЛ.

**Статистическая обработка полученных результатов.** Анализ проводился с использованием компьютерного статистического пакета "Stata, версия 15" (StataCorporation, США) с дополнительными модулями. При нормальном типе распределения количественные переменные из двух независимых групп сравнивались методом t-критерия для независимых выборок (и t-тест для зависимых выборок, соответственно). При ненормальном распределении использованы критерии Манна-Уитни для двух групп, Краскелла – Уоллиса для трех и более групп. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат), точного теста Фишера (при  $n \leq 5$  в одной из подгрупп). Корреляции между переменными анализировались по

методу Пирсона (при нормальном распределении) и по методу Спирмэна в иных случаях. В однофакторном анализе за уровень статистической значимости тестов принято  $\alpha = 5\%$  ( $p < 0.05$ ).

Все факторы в многофакторных моделях проверены на возможную нелинейность связи с зависимой переменной. Результаты множественных логистических регрессионных моделей представлены в виде отношений шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (ДИ), уровня статистической значимости  $p$ . Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием теста согласия Хосмера-Лемешова. Использован стандартный анализ ROC-кривых, поиск порогового значения диагностического показателя. В многофакторных логистических моделях за уровень статистической значимости принято  $\alpha = 0.05$  ( $p < 0.05$ ).

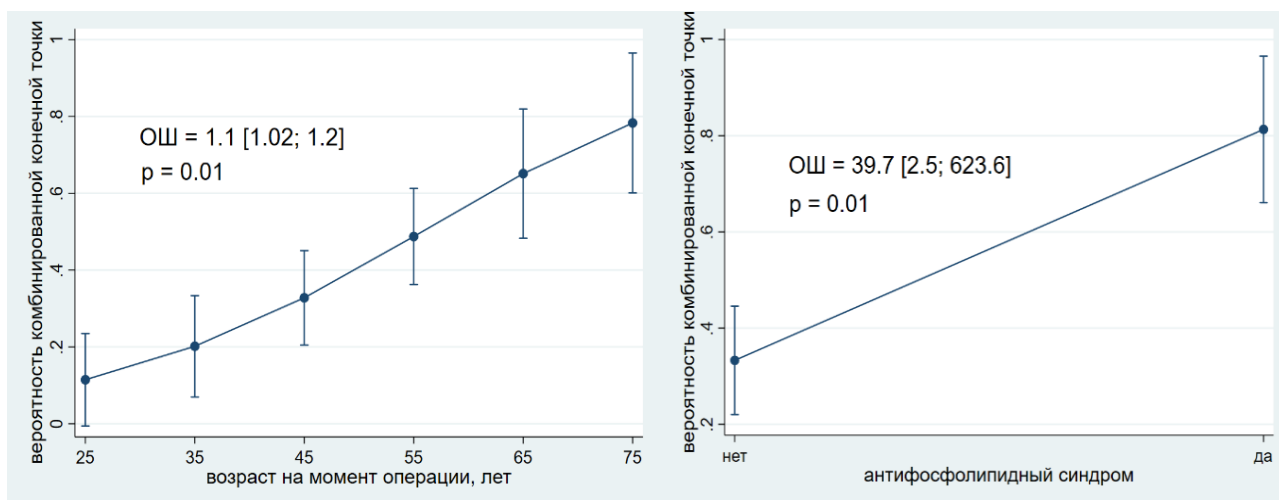
**Результаты исследования и их обсуждение.** В качестве конечной точки исследования рассматривались неблагоприятный исход операции, или осложнения. В госпитальном послеоперационном периоде развились следующие осложнения: реперфузионный отек легких ( $n=8$  или 17%), резидуальная легочная гипертензия ( $n=3$  или 6,4%), правожелудочковая сердечная недостаточность ( $n=1$  или 2,1%), острое повреждение почек ( $n=10$  или 21,2%), неврологические осложнения ( $n=8$  или 17%), кровотечения из послеоперационной раны ( $n=3$  или 6,4%), случаи внутригоспитальной смерти ( $n=2$  или 4,2%). Пациенты с данными осложнениями ( $n=20$ ), в том числе случаи внутригоспитальной смерти объединены нами в комбинированную конечную точку (ККТ). В одном случае летальный исход наступил в результате интраоперационного легочного кровотечения, во втором - в связи с развитием катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС) в виде массивного тромбоза артерий внутренних органов и прогрессирующей полиорганной недостаточности. У 8 пациентов выявлено одновременное развитие нескольких осложнений, при этом в статистическом анализе каждый из них учитывался как один случай. Следует подчеркнуть, что степень выраженности каждого патологического состояния варьировалась от легкой до тяжелой. Большинство случаев РОЛ были представлены лишь рентгенологическими изменениями, без значимого влияния на гемодинамические и показатели газового состава крови. Группу 1 ( $n=20$ ) сформировали пациенты, достигшие комбинированной точки, т.е. имевшие хотя бы одно из перечисленных осложнений. В группу 2 ( $n=27$ ) вошли пациенты с неосложненным послеоперационным течением.

**Определение параметров, ассоциированных с развитием осложнений (многофакторный анализ).** В многофакторном анализе использованы следующие до- и интраоперационные параметры: возраст, пол, рост, вес, площадь поверхности тела (ППТ) пациента, анамнез ХТЭЛГ до ТЭЭ, курение в анамнезе, дистанция в тбмх, класс одышки по боргу, фк ХТЭЛГ согласно ВОЗ, уровень BNP, креатинина, наличие ХБП, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного воздуха за первую секунду (ОФВ1сек), отношение объем форсированного воздуха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1 сек/ФЖЕЛ), количество пораженных сегментарных артерий в каждом легком, эхокардиографические параметры (СДЛА, диаметр ЛА, площадь ПП, степень ТР, КДР ЛЖ, базальный размер ПЖ, выраженность систолической экскурсии кольца ТК, наличие перикардального выпота, ФВ ЛЖ по Симпсону, гемодинамические параметры (среднее давление в правом предсердии, среднее давление в легочной артерии, сердечный выброс, сердечный индекс, ЛСС, индекс ЛСС), сатурация артериальной крови, сатурация венозной крови, продолжительность ИК, пережатия аорты, общая длительность ГГЦА, количество ГГЦА, прием терапии до госпитализации (ЛАГ-специфической терапии, петлевых диуретиков, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, антагонистов кальция), наличие АФС, наследственных тромбофилий, уровни фибриногена, д-димера, антитромбина III.

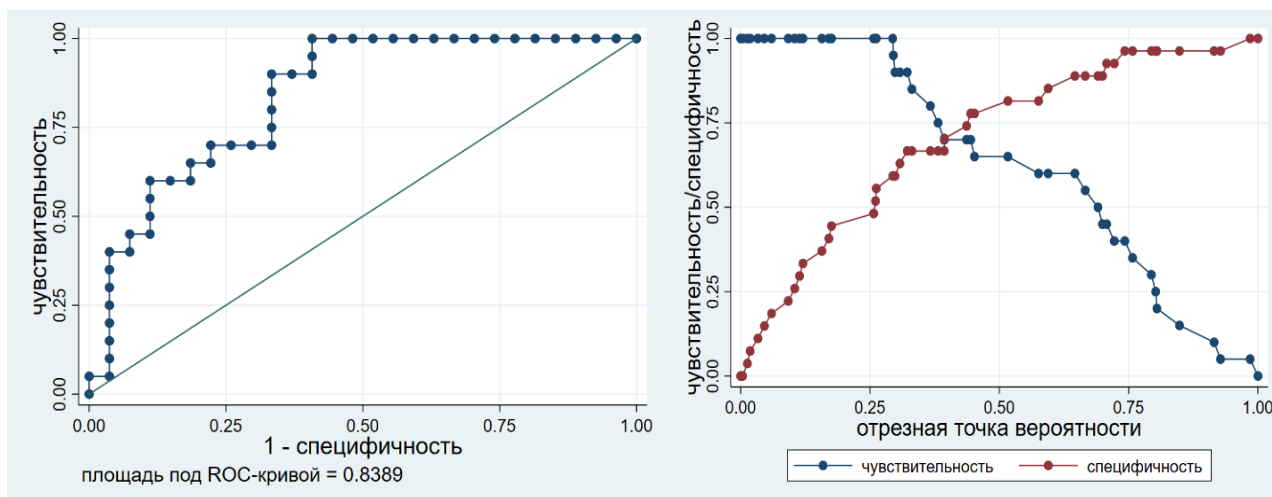
**Комбинированная конечная точка.** При комплексной оценке до- и интраоперационных параметров (клинические, лабораторные, инструментальные) и интраоперационных факторов выявлено, что с развитием ККТ или неблагоприятного исхода тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии (смерть и клинически значимые послеоперационные осложнения) в госпитальном периоде независимо ассоциированы больший возраст пациента на момент операции (ОШ=1.1, 95% ДИ [1,02-1,2],  $p=0,01$ ) и наличие у больного АФС (ОШ=39.7, 95% ДИ [2,5-623,6],  $p=0,01$ ) Графики представлены на рисунке 2.

Общая статистика анализа хи-квадрат (4) =18,0,  $p=0,001$ , псевдокоэффициент детерминации  $R^2 =0,281$ . На графике представлена кривая ROC для данного анализа, площадь под кривой = 0,8389, отражающая качество классификации, чувствительность и специфичность для разных величин отрезной точки (рисунок 3).

Наибольшая корректность анализа (72,3%) достигнута при значении отрезной точки большей или равной 0,4, при этом чувствительность составила - 70 %, специфичность - 74%, положительная предсказательная способность - 66.67%, отрицательная предсказательная способность - 76,9%.



**Рисунок 2.** Связь возраста и АФС с вероятностью развития ККТ



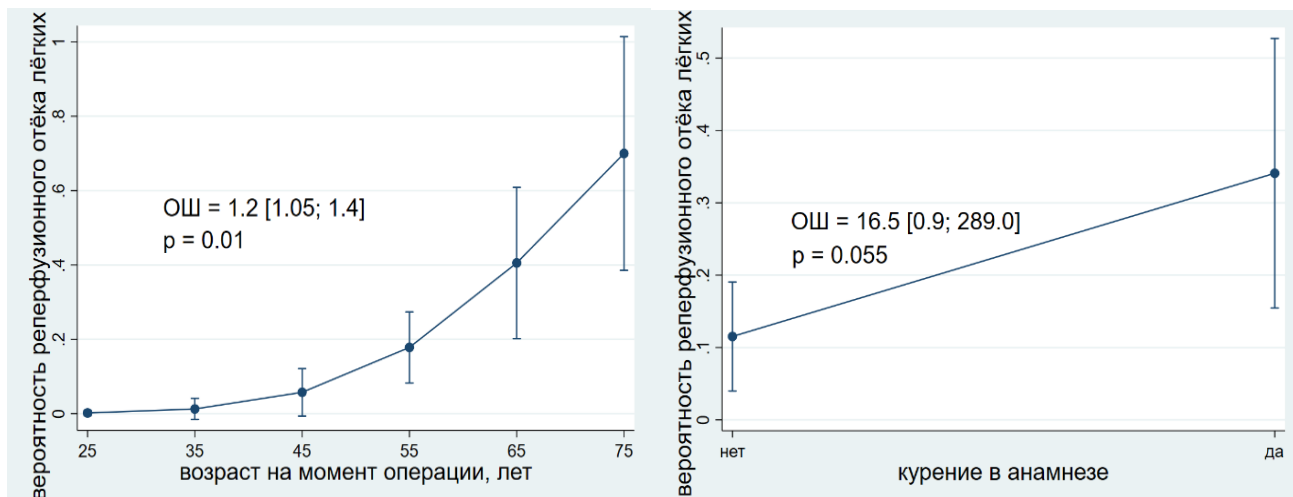
**Рисунок 3.** Кривая ROC-анализа ККТ, чувствительность и специфичность для разных величин отрезной точки анализа ККТ

**Реперфузионный отек легких.** С вероятностью развития реперфузионного отека легких после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в госпитальном периоде независимо ассоциированы больший возраст пациента на момент операции (ОШ=1.2, 95% ДИ [1,05-1,4], p=0,009), курение в анамнезе (ОШ= 16.5, 95% ДИ [0,94-289], p=0,05). Графики представлены на рисунке 4.

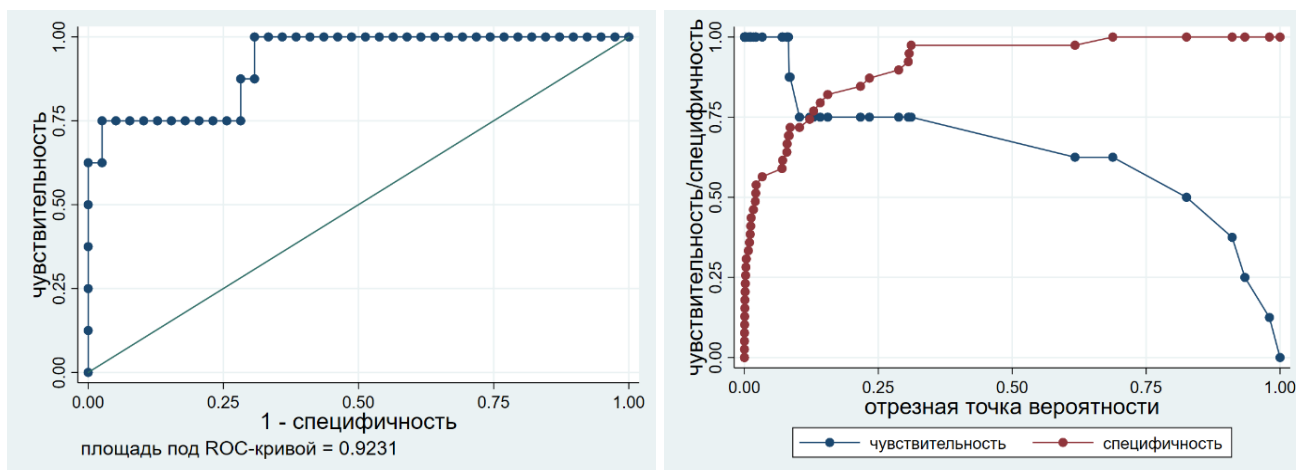
Общая статистика модели хи-квадрат (3)=21,49 ,p=0,0001, псевдокоэффициент детерминации R2 =0,5012. На графике представлена кривая ROC для данного анализа, площадь под кривой = 0,9231, чувствительность и специфичность для разных величин



отрезной точки (рисунок 5). Наибольшая корректность анализа (89,4%) достигнута при значении отрезной точки большей или равной 0,3; при этом чувствительность составила - 70 %, специфичность – 74%, положительная предсказательная способность - 66.67%, отрицательная предсказательная способность – 76,9%.



**Рисунок 4.** Связь возраста и курения с вероятностью развития РОЛ

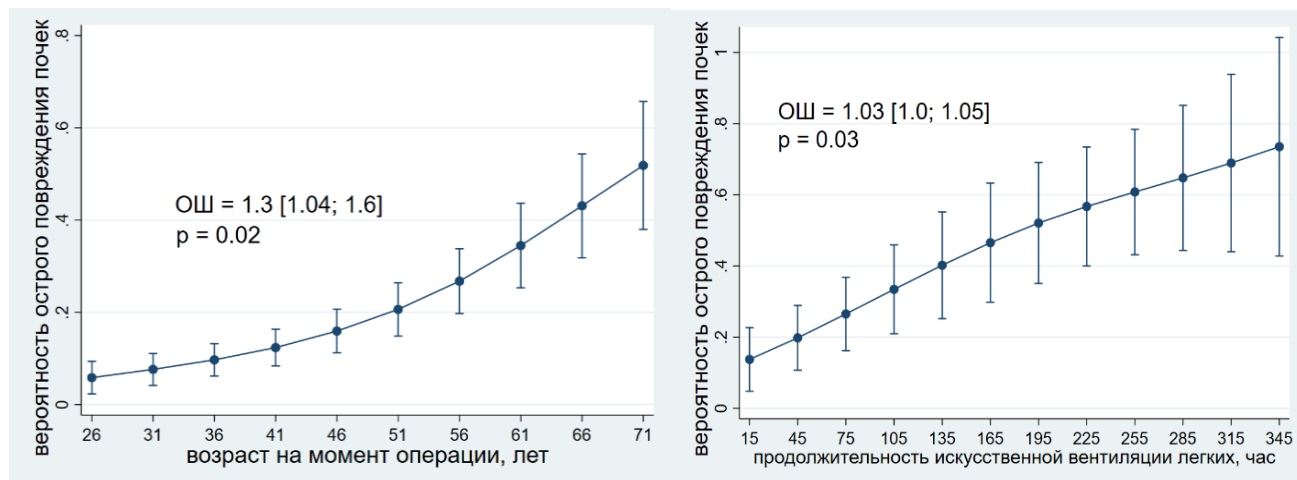


**Рисунок 5.** Кривая ROC анализа РОЛ, чувствительность и специфичность для разных величин отрезной точки анализа РОЛ.

Возраст более 55 лет ассоциировался с большей вероятностью развития РОЛ и ККТ в раннем послеоперационном периоде, что может быть обусловлено снижением компенсаторных резервов у данной категории пациентов. Курение, вероятно, увеличивает риск проницаемости стенки легочных артерий, что создает предпосылки для РОЛ.

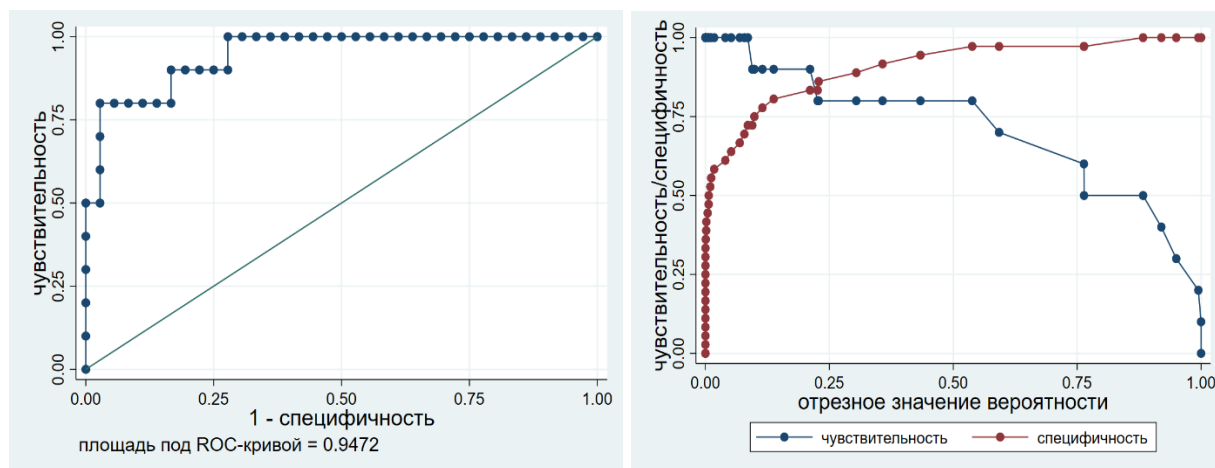
**Острое повреждение почек.** С развитием ОПП после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в госпитальном периоде связаны большой возраст пациента на

момент операции (ОШ=1.27, 95% ДИ [1,04-1,65],  $p=0,018$ ) и большая длительность ИВЛ (ОШ=1.03, 95% ДИ [1,002-1,05],  $p=0,032$ ). Графики представлены на рисунке 6.



**Рисунок 6.** Связь возраста и продленной ИВЛ с вероятностью развития ОПП

Общая статистика модели хи-квадрат =28,55,  $p<0,0005$ , псевдокоэффициент детерминации  $R^2 = 0,5927$ . Площадь под ROC-кривой = 0,9472, наибольшая корректность анализа (86,96%) достигнута при значении отрезной точки большей или равной 0,35; при этом чувствительность составила 80,0%, специфичность – 88,9%, положительная предсказательная способность – 66,7%, отрицательная предсказательная способность – 94,1% (рисунок 7).

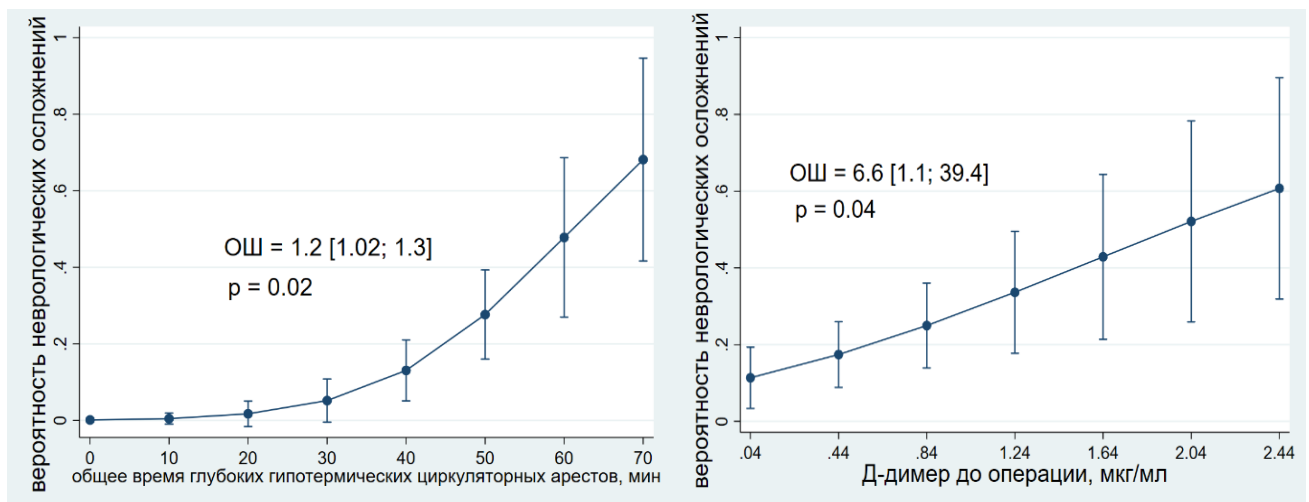


**Рисунок 7.** Кривая ROC-анализа, чувствительность и специфичность для разных величин отрезной точки анализа ОПП

Вероятно, с возрастом ухудшается фильтрационная функция почек, что повышает риск послеоперационного ОПП. Продленная ИВЛ требуется отягощенным пациентам, как указано выше, с выявленным АФС, вероятно, со сниженным сердечным выбросом и, соответственно, с гипоперфузией почек, это, в свою очередь, обуславливает повышение риска ОПП.

Вместе с тем, в собственной работе не удалось получить прямой статистически значимой взаимосвязи между СВ, АФС и риском развития ОПП, возможно ввиду недостаточного количества наблюдений. Данный вопрос требует дальнейшего изучения на более широкой выборке пациентов.

**Неврологические осложнения.** При анализе до- и интраоперационных факторов установлено, что с вероятностью развития преходящих неврологических осложнений после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии связаны увеличение общей длительности ГГЦА (ОШ=1.2, 95% ДИ [1,03-1,32],  $p=0,02$ ), высокий уровень д-димера (ОШ=6.64, 95% ДИ [1,12-39,37],  $p=0,037$ ). Графики отображены на рисунке 8.



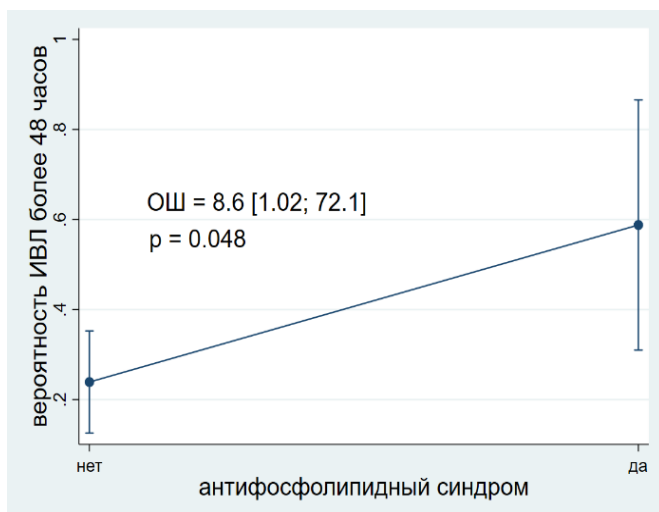
**Рисунок 8.** Связь общей длительности ГГЦА и уровня д-димера с вероятностью развития преходящих неврологических осложнений

Общая статистика модели хи-квадрат =14,83,  $p<0,0005$ , псевдокоэффициент детерминации  $R^2 = 0,3458$ . Площадь под ROC-кривой = 0,9071. Наибольшая корректность анализа (82, 98%) достигнута при значении отрезной точки большей или равной 0,37; при этом чувствительность составила – 75 %, специфичность – 84,6%, положительная предсказательная способность–50%, отрицательная предсказательная способность – 94,3%.

После достижения 50-минутного рубежа ГГЦА наблюдается прогрессивное нарастание вероятности развития неврологических осложнений, что обусловлено ишемией головного мозга. Взаимосвязь большего уровня д-димера с неврологическими осложнениями может быть обусловлена большим тромботическим поражением легочного сосудистого русла, соответственно большей продолжительностью ИК, ГГЦА.

**Продленная ИВЛ.** С вероятной необходимостью продленной ИВЛ независимо ассоциировано наличие у больного АФС (ОШ= 8.5, 95% ДИ [1,01-72],  $p=0,048$ ) График отображен на рисунке 9. Общая статистика анализа хи-квадрат (4)=14,59,  $p=0,0056$ , псевдокоэффициент детерминации  $R^2 = 0,2549$ .

Продленная ИВЛ требуется отягощенным пациентам. Как указано выше, некоторые осложнения ассоциированы с наличием АФС, вероятно, поэтому выявлена взаимосвязь АФС с необходимостью в продленной ИВЛ.



**Рисунок 9.** Связь АФС с необходимостью в продленной ИВЛ

**Оценка параметров гемодинамики, эхокардиографических параметров, клиничко-функционального состояния после ТЭЭ.** Улучшение гемодинамических показателей уже к окончанию первых послеоперационных суток по сравнению с исходными наблюдалось в обеих группах; в группе неосложненного течения оно было более выраженным (Таблица 2).

**Таблица 2.** Изменение показателей гемодинамики к окончанию первых послеоперационных суток по сравнению с дооперационными

Параметр	Группа 1 (n=19)*	Группа 2 (n=27)	p
$\Delta$ Ср.ДЛА, мм.рт.ст.	-19,1 $\pm$ 9,1	- 24,07 $\pm$ 9,	0,06
$\Delta$ СВ, л/мин	1,07 $\pm$ 1,04	1,9 $\pm$ 1,35	0,03
$\Delta$ СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	0,63 $\pm$ 0,56	1,0 $\pm$ 0,74	0,06
$\Delta$ ЛСС, дин*сек/см <sup>5</sup>	-571,9 $\pm$ 225,9	-721,2 $\pm$ 345	0,08

Примечание: \*- интраоперационный летальный случай исключен из анализа

Согласно полученным результатам эхокардиографического исследования в динамике, после оперативного лечения отмечено выраженное снижение степени легочной гипертензии, уменьшение размеров правых камер сердца, улучшение сократительной способности ПЖ уже к 9 суткам после ТЭЭ в обеих группах больных.

К 9-12 послеоперационным суткам в обеих группах зарегистрировано значительное снижение концентрации BNP по сравнению с дооперационными показателями: с 372 [111:568] до 85 [68:152] пг/мл ( $p=0,06$ ) и с 361 [151:412] до 78 [46:97] пг/мл ( $p=0,00003$ ) соответственно, что указывает на уменьшение выраженности сердечной недостаточности на фоне хирургического лечения и медикаментозной терапии.

Ко дню выписки из стационара у пациентов обеих групп отмечалось выраженное, статистически значимое увеличение дистанции в Т6МХ с 209 [166:324] до 472 [407:538] метров ( $p=0,0003$ ) и с 293 [173:345] до 480 [456:529] метров ( $p=0,0004$ ) соответственно. При межгрупповом анализе статистически значимых различий не выявлено.

**Оценка госпитальной летальности.** В настоящее время отсутствует объективная система оценки риска госпитальной летальности после ТЭЭ. В собственном исследовании применялась общепринятая в кардиохирургической практике шкала Euroscore II.

Вместе с тем, в данной шкале не учитываются параметры гемодинамики (СИ, ЛСС и другие), степень обтурационного поражения ветвей легочной артерии; максимальное отрезное значение СДЛА равно 55 мм.рт.ст., в то время как у пациентов с ХТЭЛГ оно может достигать 100-130 мм.рт.ст. Рассчитанные по указанной шкале значения не достигали 5% - критерия умеренного риска, однако многие больные имели выраженную клинику сердечной недостаточности, тяжелые гемодинамические нарушения. Максимальное значение исходного ЛСС достигало 1642 дин\*сек/см<sup>5</sup>, при этом риск госпитальной смерти после операции по шкале EuroSCORE II у пациента составил лишь 1%. Вместе с тем, в данном случае не наблюдалось летального исхода.

В собственном исследовании зарегистрированы 2 случая (4,2%) госпитальной смерти. Следует отметить, что они наступили в первой выборке пяти больных на этапе проработки техники операции, методики анестезиологического, кардиологического сопровождения ТЭЭ. По результатам анализа мировых данных, показатель госпитальной летальности в большинстве экспертных центров приближается к 5%.

Вышеуказанные послеоперационные осложнения проявлялись с различной степенью тяжести, вместе с тем, все они курабельны. Несмотря на отягощенное течение раннего послеоперационного периода у пациентов 1-й группы, в 85% случаев удалось стабилизировать и улучшить их состояние, гемодинамические и клинико-функциональные показатели к окончанию госпитального периода. Разные варианты лечения не сравнивались.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Тромбэндартерэктомия из ветвей легочной артерии является эффективным методом лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии; доказано, что она продлевает жизнь и улучшает ее качество. Однако, само вмешательство сопряжено с высоким риском осложнений, многие из которых являются клинически значимыми и сами по себе влияют на дальнейший прогноз.

В настоящее время, имеются общие знания о факторах, определяющих высокий риск летального исхода ТЭЭ. Однако, существует потребность в накоплении фактического материала для формирования более точного прогноза не только в отношении летального исхода, но и отдельных осложнений ТЭЭ.

В работе проведен многофакторный анализ, целью которого было выявить клинические, лабораторные и инструментальные параметры, связанные с вероятностью развития реперфузионного отека легких, острого повреждения почек, неврологических нарушений, а также комбинированной конечной точки, включающей в себя все вышеперечисленные осложнения и смерть.

На основании проведенного анализа сложился т.н. «клинический портрет» больного с высоким риском осложнений после ТЭЭ: пациент с антифосфолипидным синдромом, старше 55 лет, курящий. Вероятно, данные пациенты нуждаются в более тщательной оценке риска и разработке персонализированного периоперационного сопровождения.

### **ВЫВОДЫ**

1. При комплексной оценке дооперационных параметров (клинические, лабораторные, инструментальные) и интраоперационных факторов выявлено, что с развитием неблагоприятного исхода тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии (смерть и клинически значимые послеоперационные осложнения) в госпитальном периоде независимо ассоциированы большой возраст (ОШ=1.1, 95% ДИ [1,02-1,2],

$p=0,01$ ) и наличие у больного антифосфолипидного синдрома (ОШ=39.7, 95% ДИ [2,5-623,6],  $p=0,01$ ).

2. С вероятностью развития реперфузионного отека легких после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в госпитальном периоде независимо ассоциированы большой возраст пациента на момент операции (ОШ=1.2, 95% ДИ [1,05-1,4],  $p=0,009$ ), курение в анамнезе (ОШ= 16.5, 95% ДИ [0,94-289],  $p=0,05$ ).

3. С развитием острого повреждения почек после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в госпитальном периоде связаны большой возраст (ОШ=1.27, 95% ДИ [1,04-1,65],  $p=0,018$ ) и большая длительность ИВЛ (ОШ=1.03, 95% ДИ [1,002-1,05],  $p=0,032$ ).

4. При анализе до- и интраоперационных факторов установлено, что с большей вероятностью развития преходящих неврологических осложнений после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в госпитальном периоде связаны увеличение общей длительности глубоких гипотермических циркуляторных арестов (ОШ=1.2, 95% ДИ [1,03-1,32],  $p=0,02$ ) и высокий уровень д-димера (ОШ=6.64, 95% ДИ [1,12-39,37],  $p=0,037$ ).

5. Наличие антифосфолипидного синдрома независимо ассоциировано с увеличением частоты потребности в продленной ИВЛ после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии (ОШ= 8.5, 95% ДИ [1,01-72],  $p=0,048$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При отборе на ТЭЭ и при подготовке к операции необходимо учитывать, что риск операции может быть более высоким у курящих пациентов старше 50 лет и, особенно, у пациентов с антифосфолипидным синдромом.

2. Целесообразно проводить исследование антифосфолипидных антител всем кандидатам на ТЭЭ. Пациенты с антифосфолипидным синдромом нуждаются в тщательном мониторинге параметров свертывающей системы (более частое измерение АЧТВ, АВС на терапии гепаринами до и после операции с коррекцией их целевых уровней) а также, с учетом вероятности продленной ИВЛ и, соответственно, опасности острого повреждения почек, в профилактической нефропротекции (исключение контрастных исследований и введения нефротоксичных препаратов за 3-4 суток до операции).

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Акчурин Р.С., Мершин К.В., Латыпов Р.С., Власова Э.Е., Газизов В.В., **Цыренов Д.Д.** Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: современные тенденции и собственный опыт // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. - №2. – С. 40-47.
2. **Цыренов Д.Д.**, Акчурин Р.С., Мершин К.В., Власова Э.Е., Латыпов Р.С., Табакьян Е.А., Шитов В.Н., Газизов В.В. Собственный опыт проведения и кардиологического сопровождения операций тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии // Всероссийская научно-практическая конференция «57 ежегодная сессия РКНПК – 2017г». Сборник тезисов -2017. – С. 59.
3. Мершин К.В., Акчурин Р.С., Табакьян Е.А., Газизов В.В., Бойков Н.В., Власова Э.Е., **Цыренов Д.Д.** Операции тромбэндартерэктомии из легочных артерий: вчера, сегодня, завтра //Всероссийская научно-практическая конференция «57 ежегодная сессия РКНПК – 2017г». Сборник тезисов -2017. – С. 23.
4. **Цыренов Д.Д.**, Газизов В.В., Мершин К.В., Латыпов Р.С., Табакьян Е.А., Бойков Н.В., Власова Э.Е., Акчурин Р.С. Влияние операции легочной тромбэндартерэктомии на гемодинамические показатели в раннем послеоперационном периоде в зависимости от степени легочной гипертензии // V всероссийский конгресс «Легочная гипертензия». Сборник тезисов -2017. – С. 5-6.
5. **Цыренов Д.Д.**, Табакьян Е.А., Мершин К.В., Булдакова Н.А., Акчурин Р.С. Состояние гемодинамики и функции почек до и после операции легочной тромбэндартерэктомии // Евразийский кардиологический журнал. – 2018. - №3. – С. 26-30.
6. Газизов В.В., Табакьян Е.А., Мершин К.В., **Цыренов Д.Д.**, Акчурин Р.С. Операция легочной тромбэндартерэктомии у больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с использованием двух температурных режимов // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского. – 2019. – Том 7, № 4. – С. 42–49.
7. **Цыренов Д.Д.**, Акчурин Р.С., Мершин К.В., Табакьян Е.А., Власова Э.Е., Газизов В.В., Курбанов С. К., Старостин И.В. Кардиологические аспекты периоперационного ведения больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. –№ 1. – С. 94-104.