

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ, 14 МАРТА 2020

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ЧЕРЕЗ 1.5 ГОДА ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕИННЕРВАЦИИ У ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Кошечкина Е.Г., Митрофанова Л.Г., Оганесян О.Г.

ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, 197341, ул. Аккуратова, д.2, Санкт-Петербург,

Российская Федерация

e-mail: egk995@gmail.com (Кошечкина Е.Г.)

Резюме

В статье представлен клинический случай лечения идиопатической легочной артериальной гипертензии методом катетерной радиочастотной денервации лёгочной артерии. Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование стенки сосуда в зоне абляции через 1,5 года после операции. Морфологический анализ показал, что основной эффект процедуры абляции заключается в фиброзе стенки легочной артерии с потерей экспрессии тирозингидроксилазы – фермента симпато-адреналовой системы, в то время как плотность нервных волокон в фиброзированной периваскулярной жировой клетчатке не изменяется, что не исключает реиннервацию.

Ключевые слова: легочная гипертензия, катетерная радиочастотная денервация легочной артерии, гистологическое и иммуногистохимическое исследование

MORPHOLOGICAL STUDY OF THE PULMONARY ARTERY 1.5 YEARS AFTER RADIOFREQUENCY DENERVATION IN A PATIENT WITH IDIOPATHIC PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION

Koshevaya E.G., Oganessian M.G., Mitrofanova L.B.

Almazov National Medical Research Centre

197341, Akkuratova st.2, Saint-Petersburg, Russian Federation

e-mail: egk995@gmail.com (Koshevaya E.G.)

Abstract

The article presents a clinical case of the treatment of idiopathic pulmonary arterial hypertension by the method of catheter radiofrequency pulmonary artery denervation. A histological and immunohistochemical study of the vessel wall in the ablation zone was performed 1.5 years after the operation. Morphological analysis showed that the main effect of the ablation procedure is fibrosis of the pulmonary artery wall with a loss of expression of tyrosine hydroxylase, an enzyme of the sympathoadrenal system, while the density of nerve fibers in fibrosed perivascular fatty tissue does not change, which does not exclude

reinnervation.

Key words: pulmonary hypertension, catheter radiofrequency pulmonary artery denervation, histological and immunohistochemical study

Введение. Лёгочная артериальная гипертензия – это тяжёлое заболевание, характеризующееся значимым ремоделированием сосудов лёгких с последующим нарастанием сопротивляемости лёгочных сосудов, приводящим к прогрессирующей правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти [1]. Лёгочная артериальная гипертензия, включая идиопатическую лёгочную артериальную гипертензию (ИЛАГ), относится к 1 группе по классификации лёгочной гипертензии ВОЗ, в то время как остальные 4 группы определяют лёгочную гипертензию как вторичное заболевание относительно различных других патологий [2]. Патогенез ИЛАГ сложен и до конца не изучен, в числе возможных его звеньев, рассматривают гиперактивацию симпатической нервной системы. Одним из изучающихся методов лечебного воздействия является катетерная радиочастотная денервация лёгочной артерии. По данным группы авторов, процедура может быть эффективной [3].

Описание. Больная О. 34 лет с диагнозом идиопатическая легочная артериальная гипертензия с 2017 года наблюдалась в «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Из анамнеза известно, что заболевание дебютировало в 2016 году с синкопального состояния при физической нагрузке. С 2017 года начала снижаться толерантность к физическим нагрузкам, нарастала одышка, цианоз при физических нагрузках, был рецидив синкопального состояния. После выполнения катетеризации правых камер сердца была начата стартовая комбинированная специфическая терапия силденафилом и бозентаном с удовлетворительным первоначальным ответом в течение трёх месяцев, однако после начали нарастать признаки хронической правожелудочковой сердечной недостаточности, рецидив синкопального состояния, в связи с чем была модифицирована специфическая терапия легочной гипертензии. Несмотря на проводимую терапию в полном объёме, отмечалось появление и нарастание гидроперикарда. Пациентке была неоднократно предложена трансплантация лёгких, от которой она отказывалась. В декабре 2017 года в рамках клинической апробации была предложена и проведена катетерная радиочастотная денервация легочной артерии. После проведённой операции наблюдалось кратковременное улучшение состояния, но в последующем вновь начали прогрессировать признаки ИЛАГ.

В июле 2019 года больная О. была экстренно госпитализирована в «НМИЦ им. В.А. Алмазова» по поводу декомпенсации правожелудочковой сердечной недостаточности, при

прогрессировании которой скончалась через 10 дней. Посмертный клинический диагноз: идиопатическая легочная артериальная гипертензия IV функционального класса, катетерная радиочастотная денервация легочной артерии в условиях CARTO от 20.12.2017 года; хроническая сердечная недостаточность 2Б стадии, IV функционального класса, тромбоэмболия легочной артерии, нозокомиальная двусторонняя пневмония, инфекция кровотока, шок смешанный, синдром полиорганной недостаточности.

При патологоанатомическом исследовании: в полости перикарда жёлтая прозрачная жидкость объёмом 750 мл. Сердце массой 350 г, его полости расширены, толщина стенки левого желудочка 0,9 см, правого желудочка – 0,4 см, межжелудочковой перегородки – 0,9 см, миокард на разрезе однородный, коричневый. Лёгкие тестоватой консистенции, ткань на разрезе неоднородная, пёстрая, тёмно-красного цвета с участками жёлтого цвета, с сетчатым фиброзом, с поверхности стекает обильное количество пенистой геморрагической жидкости. В плевральных полостях определялось по 100,0 мл светло-жёлтой прозрачной жидкости, в брюшной полости 150,0 мл аналогичной жидкости. Гистологическое исследование миокарда выявило гипертрофию и дистрофию мышечных волокон преимущественно в правом желудочке, выраженный периваскулярный липоматоз и фиброз. При микроскопическом анализе легких были обнаружены диффузный внутриальвеолярный отёк, дистелектазы, бронхиолярная метаплазия альвеолярного эпителия, артерии мышечного типа с утолщенными стенками за счёт фиброза, многоствольные артерии, плексиформные структуры, реканализация тромбов в просвете сосудов (Рис. 1, 2, 3), очаги периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов. Во всех остальных органах признаки острой и хронической сердечной недостаточности.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: идиопатическая легочная гипертензия V стадии по Heath и Edwards, катетерная радиочастотная денервация легочной артерии в условиях CARTO от 20.12.2017 года. Осложнение: сердечная недостаточность: острое и хроническое венозное полнокровие почек, печени, селезёнки, отёк лёгких, гидроперикард. Легочное сердце: дилатация и гипертрофия правого желудочка.

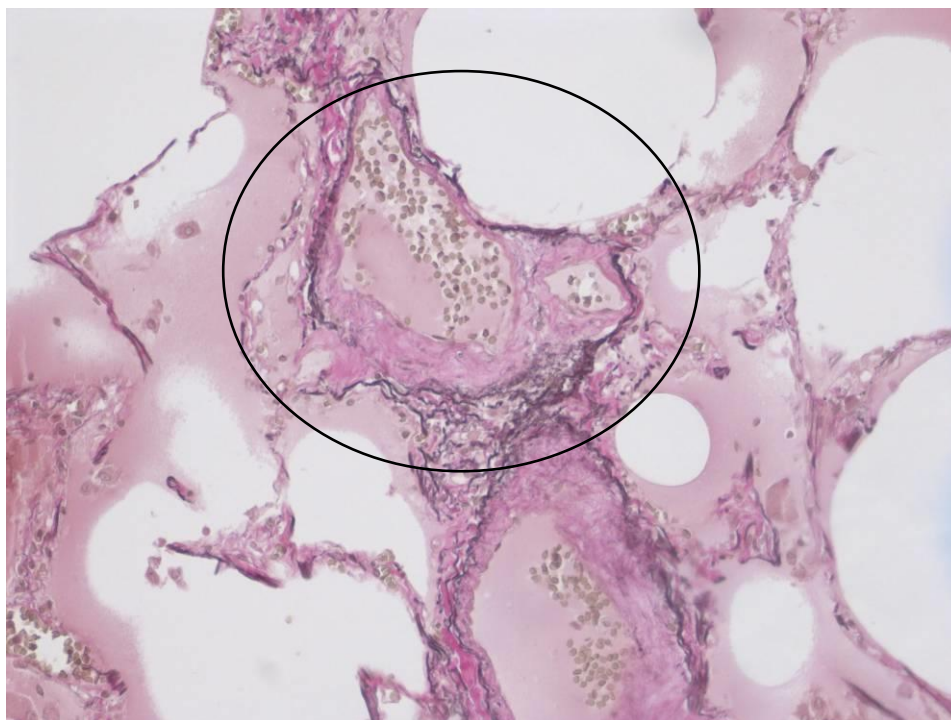


Рисунок 1. Многоствольные артерии лёгких (выделены овалом); окраска резорцин-фуксином Вейгерта с подкрашиванием по ван Гизону; x100

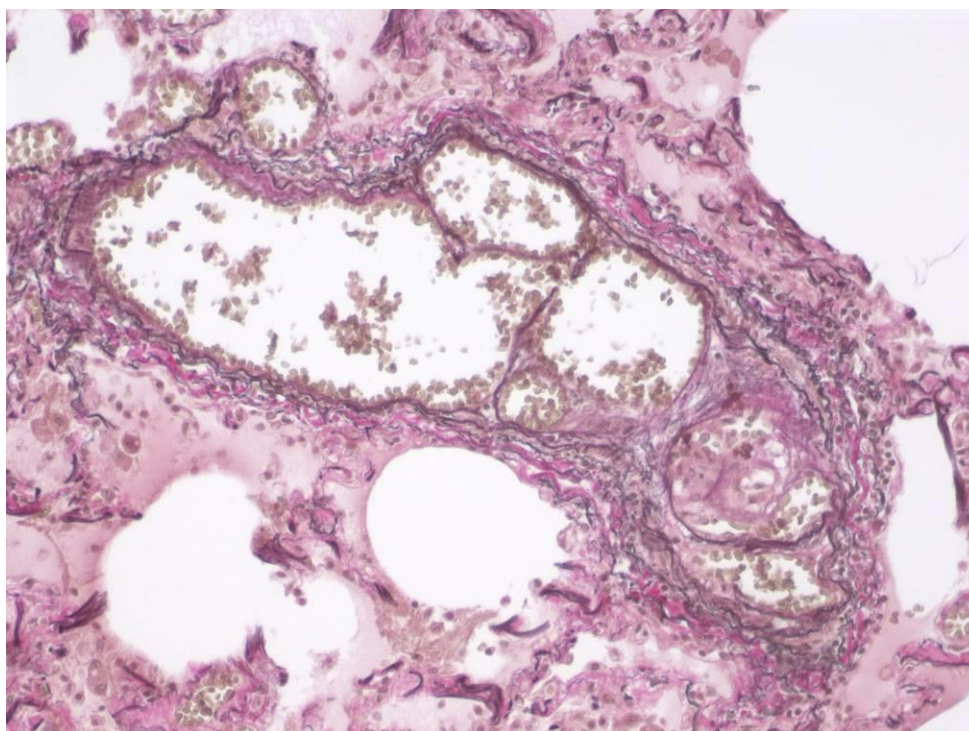


Рисунок 2. Многоствольные артерии лёгких; окраска резорцин-фуксином Вейгерта с подкрашиванием по ван Гизону; x100

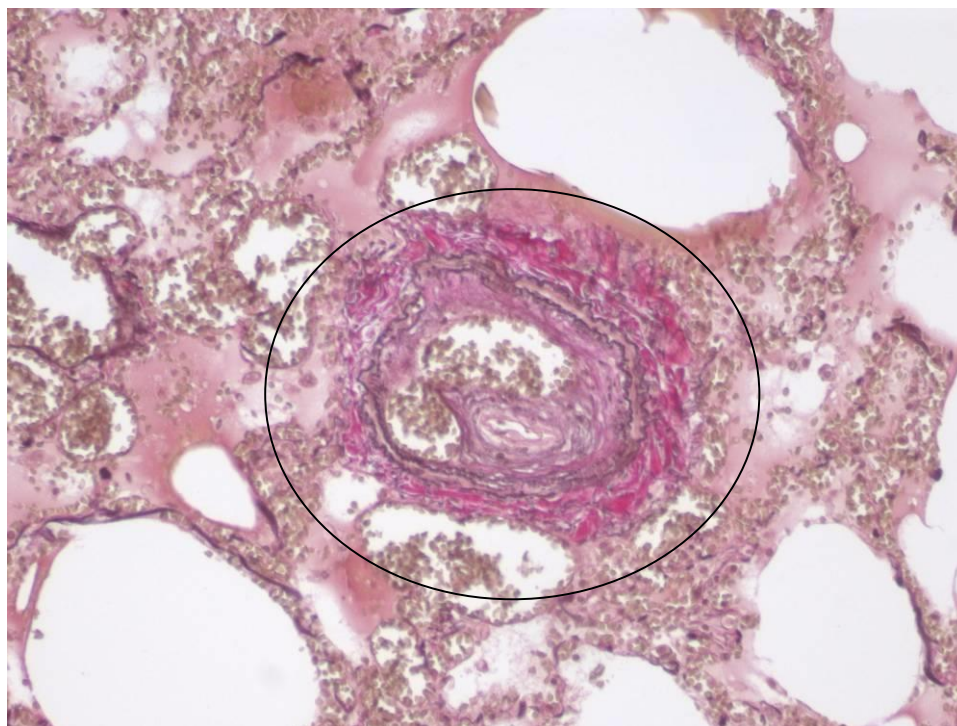


Рисунок 3. Реканализация тромба артерии лёгкого (выделено овалом); окраска резорцин-фуксином Вейгера с подкрашиванием по ван Гизону; x100

Отдельный интерес в описанном случае представляло изучение лёгочной артерии в области проведённой 1,5 года назад катетерной радиочастотной денервации. Макроскопически зоны абляции не определялись, интима артерии была светло-жёлтого цвета, гладкой. Для гистологического исследования были взяты ствол и область бифуркации лёгочной артерии. При исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином и трихромом по Массону для выявления коллагеновых волокон, были обнаружены участки утолщения интимы за счёт выраженного фиброза, замещение коллагеновыми волокнами части гладкомышечных клеток и эластических волокон меди, сохранившиеся эластические волокна с разрывами (Рис. 4 и 5). Слой адвентиции и периваскулярной жировой клетчатки были представлены васкуляризированной фиброзной тканью, в толще которой определялись нервные волокна различного диаметра и длины (Рис. 6 и 7).

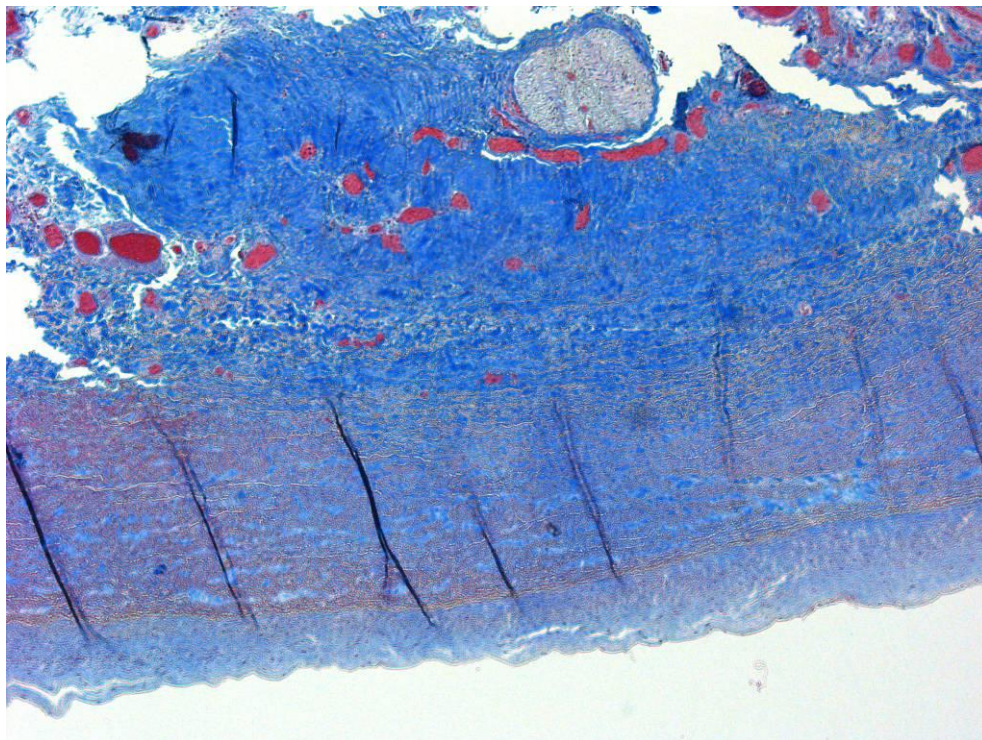


Рисунок 4. Участок лёгочной артерии с фиброзом интимы, меди и адвентиции (синее окрашивание); окраска по Массону; x50

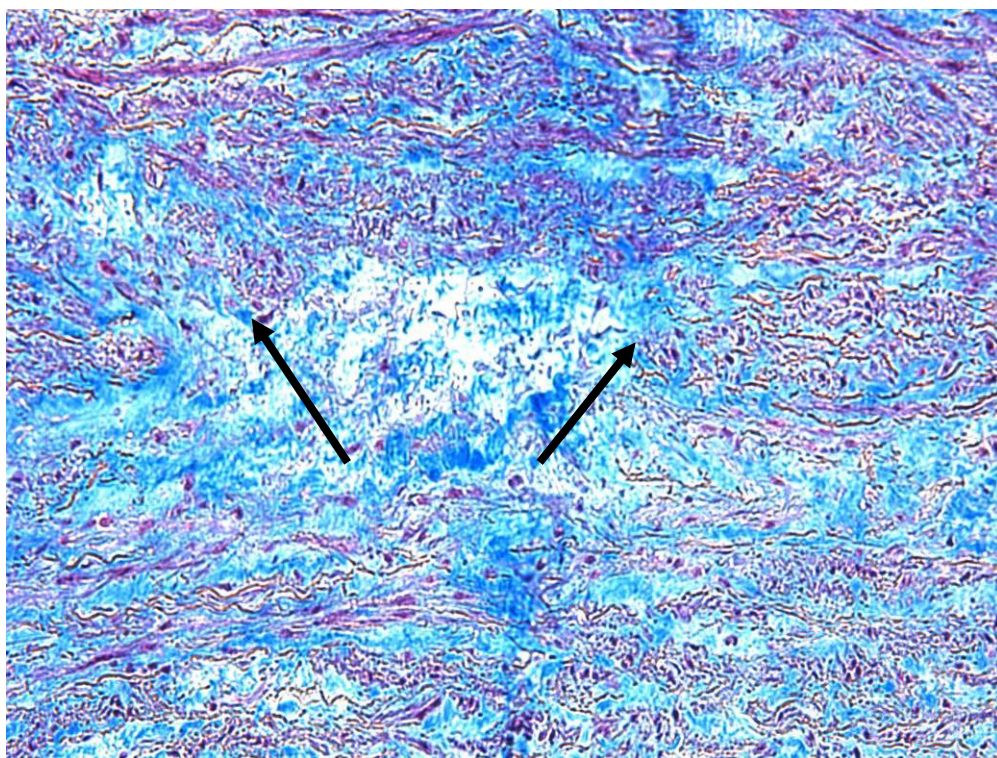


Рисунок 5. Разрывы эластических волокон в мышечном слое лёгочной артерии (указаны стрелками); окраска по Массону; x200

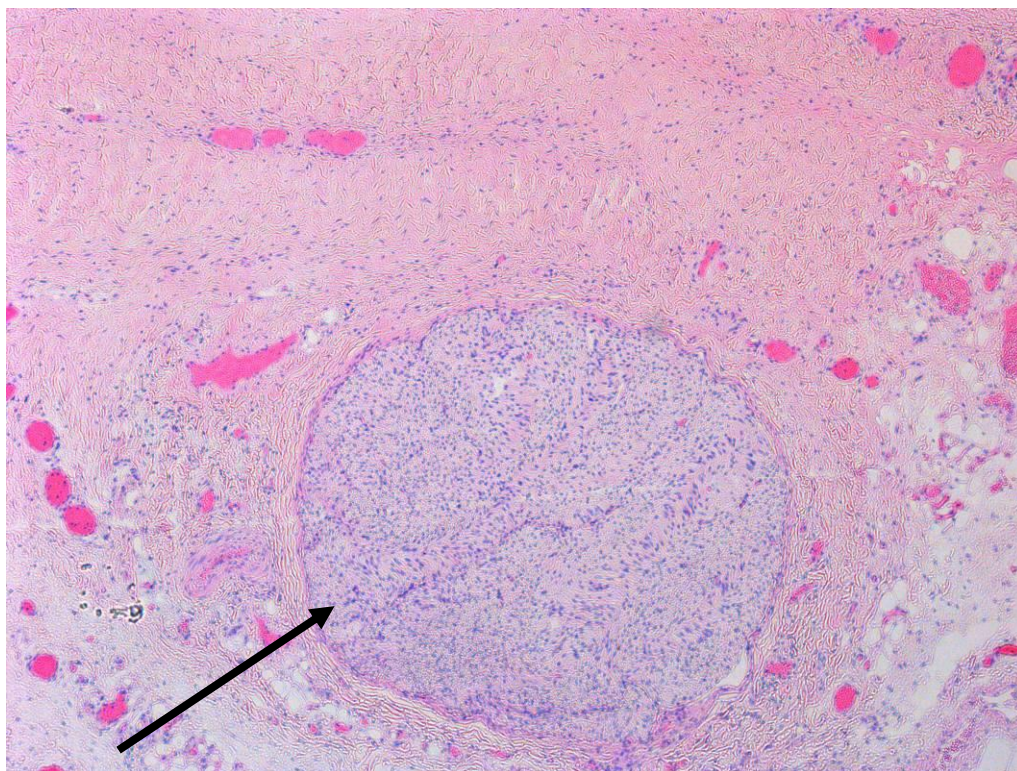


Рисунок 6. Крупное нервное волокно (указано стрелкой) среди фиброзированной периваскулярной жировой клетчатки; окраска гематоксилином и эозином; x50

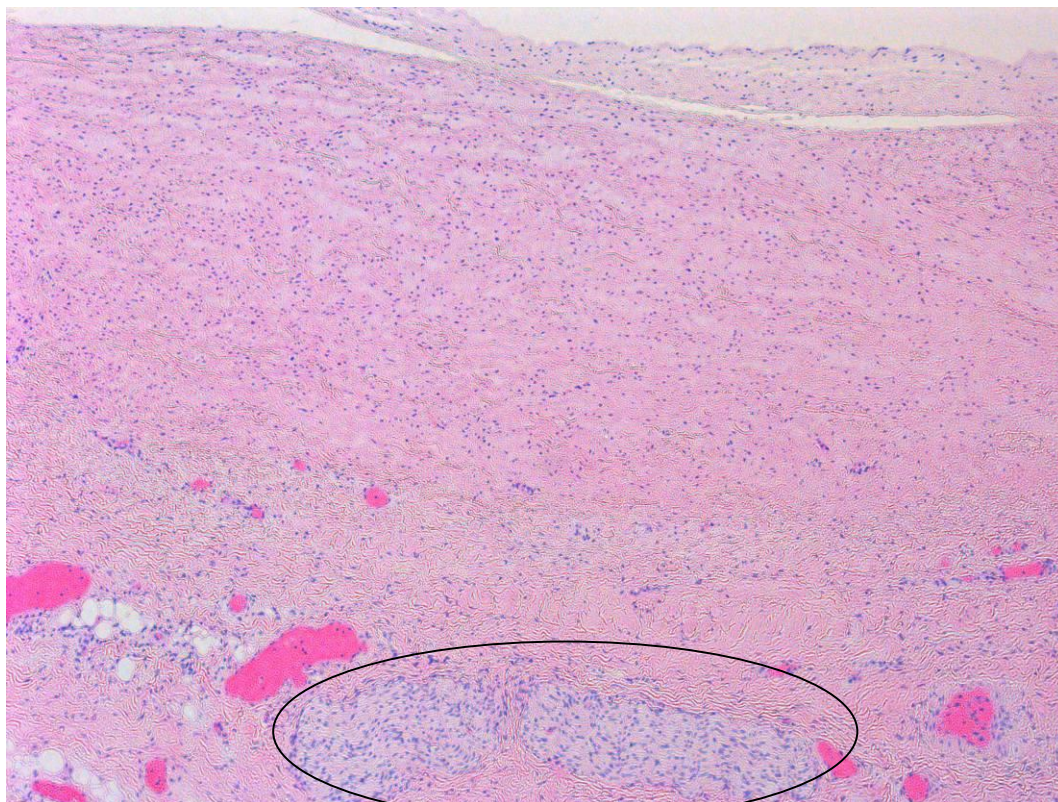


Рисунок 7. Нервные волокна лёгочной артерии (выделены овалом) «замурованы» в фиброзированную жировую клетчатку; окраска гематоксилином и эозином; x50

При иммуногистохимическом исследовании с использованием маркера S100

количество нервных волокон на площадь препарата 4 см² составило 49,06 волокон/4см².
Нами также изучалась экспрессия различных маркёров вегетативной нервной системы. Так, маркёр симпатической нервной системы, антиген адренэргических рецепторов tyrosine hydroxylase (ТН) экспрессировался во всех выявленных нервных волокнах, но с разной степенью интенсивности и не на всех клетках (Рис.8). Экспрессии на эндотелии и гладкомышечных клетках лёгочной артерии не было выявлено (Рис.9).

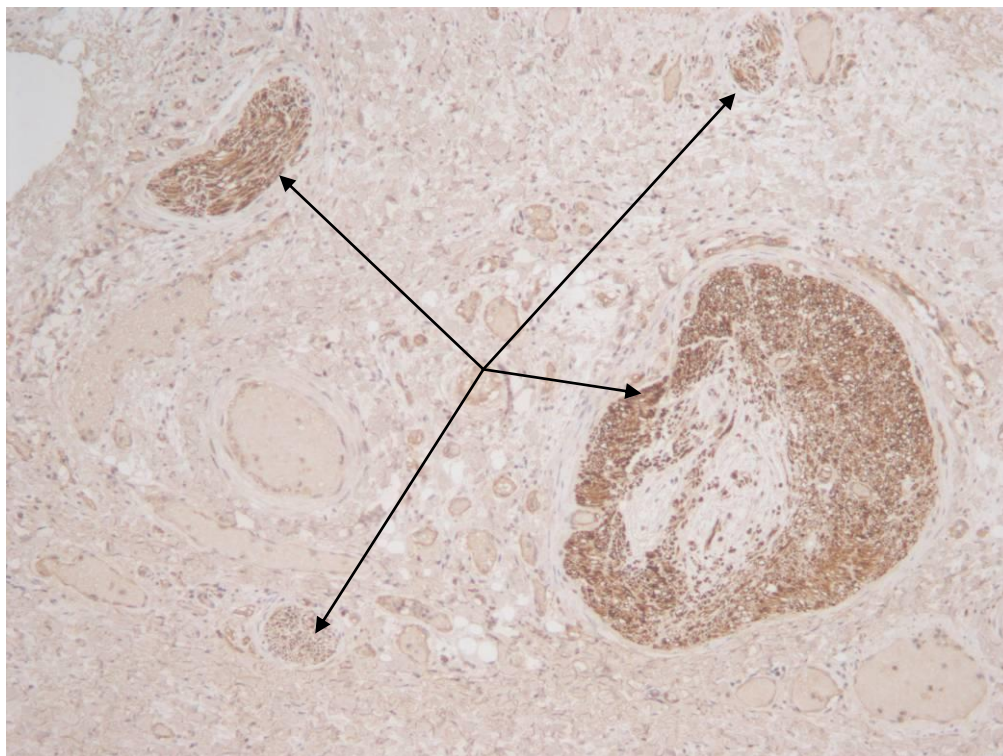


Рисунок 8. Экспрессия ТН (коричневое окрашивание) на нервных волокнах (указаны стрелками); x100



Рисунок 9. Отсутствие экспрессии ТН на эндотелии и гладкомышечных клетках лёгочной артерии (нет коричневого окрашивания); x100

Иммуногистохимическое исследование для выявления маркера парасимпатической нервной системы – мускаринового ацетилхолинэргического рецептора 1-го типа (M1) показало, что данный рецептор также определяется на всех ранее обнаруженных нервных волокнах (Рис. 10). Следует отметить более выраженную экспрессию данного маркера по сравнению с ТН. Помимо этого, наблюдалось интенсивное окрашивание интимы и сохранных гладкомышечных клеток медиы лёгочной артерии среди не экспрессирующих M1 фиброзных волокон (Рис.11).

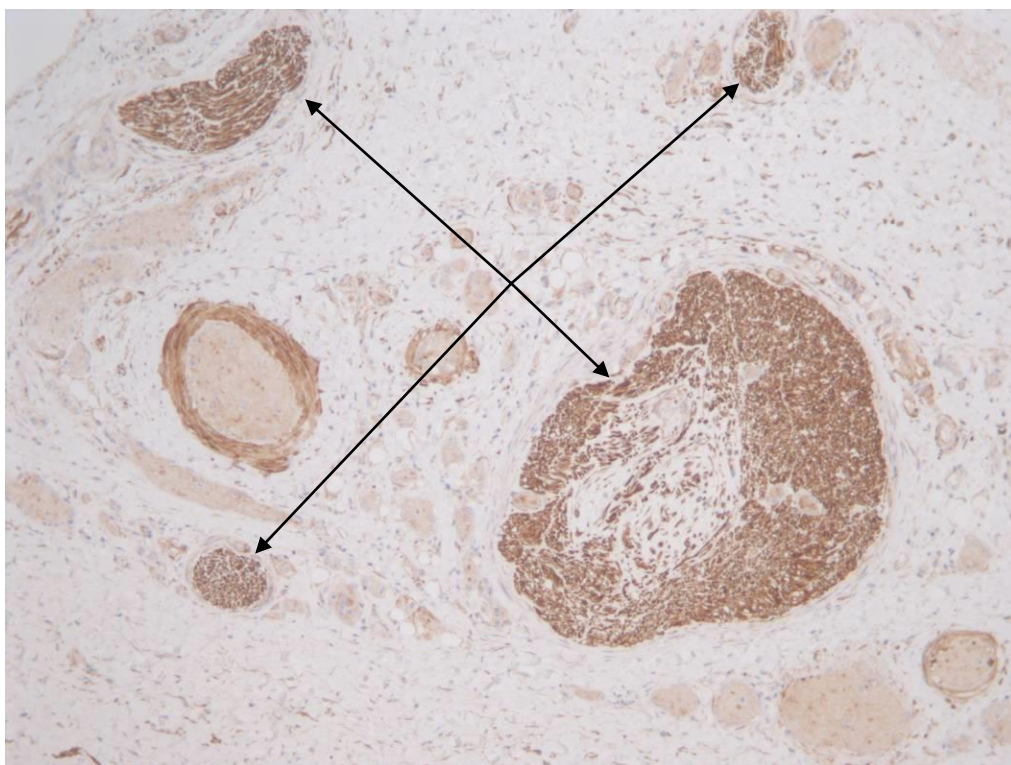


Рисунок 10. Экспрессия M1 (коричневое окрашивание) на нервных волокнах (указаны стрелками); x100

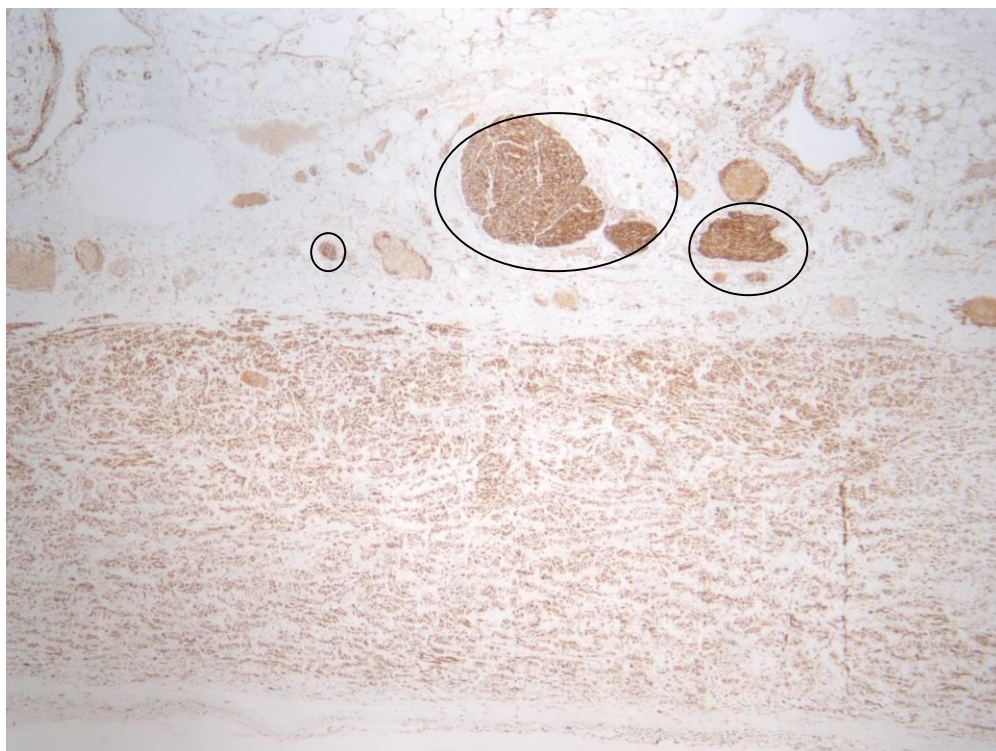


Рисунок 11. Экспрессия M1 (коричневое окрашивание) на гладкомышечных клетках лёгочной артерии и нервных волокнах (выделены овалами); x40

Также проводилось иммуногистохимическое исследование с маркером к дофаминовому рецептору 5-го типа (D5). Отмечалась экспрессия маркера на эндотелии, гладкомышечных клетках в стенках сосудов и оболочках нервных волокон (Рис. 12). Экспрессии D5 в нервных клетках не было обнаружено.

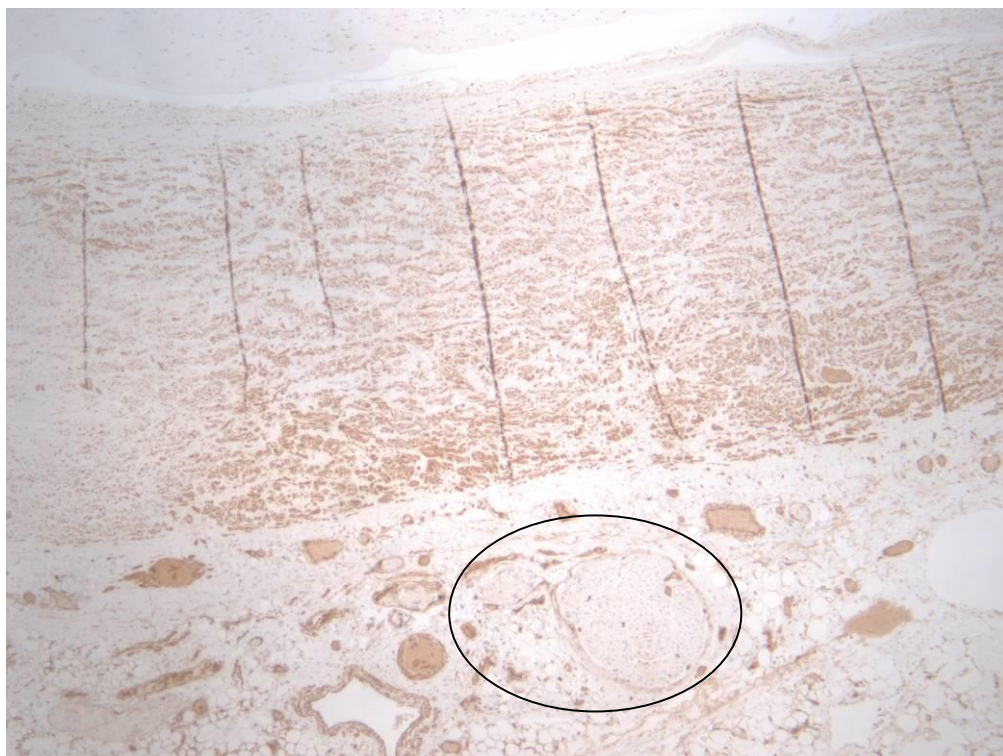


Рисунок 12. Экспрессия D5 (коричневое окрашивание) в стенке лёгочной артерии и на

оболочках нервного волокна (выделено овалом); x40

Обсуждение. В описанном нами случае в зоне абляции лёгочной артерии наблюдался выраженный фиброз всех слоёв стенки сосуда, что согласуется с наблюдениями катетерного повреждения лёгочной и почечных артерий у свиней [4, 5]. Однако важно подчеркнуть наличие морфологически жизнеспособных нервных волокон в зонах абляции. По данным Rothman A. et al [4] после проведения ультразвуковой чрескожной денервации лёгочной артерии у свиней через 95 дней наблюдается полная гибель нервных волокон в области повреждения с выраженным фиброзом эпинеурия. Однако, в другом исследовании [6], посвящённом сравнению методов открытой и чрескожной денервации лёгочной артерии, были продемонстрированы иные результаты. Через месяц после проведенной радиочастотной денервации у свиней отмечались лишь очаговые повреждения нервных волокон, расположенных в адвентиции лёгочной артерии непосредственно в зоне точек приложения электродов. На остальном протяжении стенки артерии нервные волокна были интактны.

В нашем случае была отмечена достаточно высокая плотность нервных волокон в полученных препаратах ($49,06$ волокон/ 4 см^2) в сравнении с числом нервных волокон (от 6 до 62 волокон/ 4 см^2 , в среднем $29 \pm 15/4\text{ см}^2$) у пациентов, которым не проводилась радиочастотная денервация [7]. При этом в целом наблюдалась аналогичная экспрессия рецепторов вегетативной нервной системы клетками нервных волокон и лёгочной артерии. Отличие заключалось в отсутствии экспрессии маркера ТН на гладкомышечных клетках и эндотелии в нашем случае.

Нами не было найдено литературных данных о возможности реиннервации лёгочной артерии после абляции. Однако, подобные исследования проводились при изучении различных видов денервации почечных артерий. Так, при анализе характера повреждений симпатических нервных волокон у собак через 6 месяцев после проведения радиочастотной абляции авторами были показаны дегенеративные изменения нервных волокон, снижение их числа, большие промежутки между отдельными нервами [8]. В исследовании Sakakura K. et al [9] на свиньях было показано, что частичная регенерация нервных волокон отмечалась в 17% артерий спустя 60 дней после абляции и в 71% - спустя 180 дней. В работе Booth L.C. et al [10] через 11 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий овец была показана полная анатомическая и функциональная реиннервация дистальных ветвей артерии, несмотря на эффективность процедуры в остром периоде. На основании этого авторы подчёркивают, что механизмы длительного снижения артериального давления после абляции должны быть пересмотрены. В сходной работе на овцах [11] также была продемонстрирована

реиннервация дистальных ветвей почечных артерий спустя 30 месяцев после абляции. Однако, сопоставляя данные стимуляции нервных волокон с полученными результатами экспериментов, авторы приходят к выводу о том, что реиннервация не влияет на клиническую значимость метода.

Заключение. Морфологический анализ зоны абляции легочной артерии пациентки с первичной артериальной легочной гипертензией через 1,5 года после катетерной радиочастотной денервации показал, что основным эффектом процедуры абляции заключается в фиброзе стенки легочной артерии с потерей экспрессии тирозингидроксилазы – фермента симпато-адреналовой системы, в то время как плотность нервных волокон в фиброзированной периваскулярной жировой клетчатке не изменяется, что не исключает реиннервацию.

Список литературы.

1. Zhang H., Chen S.L. Pulmonary Artery Denervation: Update on Clinical Studies. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(10):124. doi: 10.1007/s11886-019-1203-z
2. Kondo T., Okumura N., Adachi S., Murohara T. Pulmonary Hypertension: Diagnosis, Management, and Treatment. *Nagoya J Med Sci.* 2019;81(1):19–30. doi:10.18999/nagjms.81.1.19
3. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, Stone GW. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Sep 17;62(12):1092-1100. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.075.
4. Rothman A., Jonas M., Caste D., et al. Pulmonary artery denervation using catheter-based ultrasonic energy. *EuroIntervention* 2019;15:722-730. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01082
5. Steigerwald, K., Titova, A., Malle, C., Kennerknecht, E., Jilek, C., Hausleiter, J. Morphological assessment of renal arteries after radiofrequency catheter-based sympathetic denervation in a porcine model. *Journal of Hypertension*, 2012, 30(11), 2230–2239. doi:10.1097/hjh.0b013e32835821e5
6. Garcia-Lunar I., Pereda D., Santiago E., et al. Effect of pulmonary artery denervation in postcapillary pulmonary hypertension: results of a randomized controlled translational study. *Basic Res Cardiol.* 2019;114(2):5. doi: 10.1007/s00395-018-0714-x.
7. Митрофанова Л.Б., Перминова А.А., Гончарова Н.С., Михайлов Е.Н. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование нервных волокон и ганглиев в

периаартериальной жировой ткани бифуркации легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией и без нее. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):498-509. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-498-509

8. Zhang, Z., Yang, K., Zeng, L., Wang, X., Jiang, F., Tu, S., Liang, Q. and Shen, Z. (2017), Renal simplicity denervation reduces blood pressure and renal injuries in an obesity - induced hypertension dog model. Clin Exp Pharmacol Physiol, 44: 1213-1223. doi:10.1111/1440-1681.12661

9. Comparison of Histopathologic Analysis Following Renal Sympathetic Denervation Over Multiple Time Points. Kenichi Sakakura, MD, Stefan Tunev, DVM, Kazuyuki Yahagi, MD, Amanda J. O'Brien, DVM, Elena Ladich, MD, Frank D. Kolodgie, PhD, Robert J. Melder, ScD, Michael Joner, MD, and Renu Virmani, MD. Circ Cardiovasc Interv. 2015 Feb;8(2):e001813. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001813.

10. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, Ramchandra R, Lambert GW, Schlaich MP, May CN. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. Hypertension. 2015; 65:393–400. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04176

11. Reetu R. Singh , Zoe M. McArdle, Michael Iudica, Lawrence K. Easton, Lindsea C. Booth, Clive N. May, Helena C. Parkinson, Paul Lombardo, Geoff A. Head, Gavin Lambert, Karen M. Moritz. Sustained Decrease in Blood Pressure and Reduced Anatomical and Functional Reinnervation of Renal Nerves in Hypertensive Sheep 30 Months After Catheter-Based Renal Denervation. Hypertension. 2019;73:718–727 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12250