

Характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным Российского национального регистра

З.С. Валиева^{✉1}, Т.В. Мартынюк^{1,2}, С.Н. Наконечников², И.Е. Чазова¹

¹Институт клинической кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить особенности демографических и клинических данных, показателей функционального и гемодинамического статусов, профиля сопутствующей патологии, данных инструментального обследования пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ); проанализировать особенности специфической и поддерживающей терапии по данным Российского национального регистра.

Материалы и методы. За период 2012–2020 гг. в многоцентровое проспективное исследование в 15 экспертных центрах Российской Федерации (www.medibase.pro) включены 404 пациента в возрасте старше 18 лет с впервые верифицированным диагнозом ХТЭЛГ. Диагноз у всех больных устанавливался в соответствии с современными рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии. Все больные внесены в российский регистр пациентов с легочной артериальной гипертензией и ХТЭЛГ (NCT03707561). У 154 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ проведен дополнительный анализ специфической и поддерживающей терапии.

Результаты. В исследование включены 404 пациента: 55,6% женщин и 44,3% мужчин. Средний возраст пациентов на момент включения в регистр составил 58,6 [48,6; 69,3] года, медиана длительности заболевания составила 2,4 года (от 0,1 до 2,9 года). Всего 79,1% пациентов имели III и IV функциональный класс (Всемирная организация здравоохранения) на момент постановки диагноза и 44,1% – признаки хронической сердечной недостаточности по большому кругу кровообращения. Наиболее частой сопутствующей патологией явились артериальная гипертензия (39,1%), эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (16,1%), фибрилляция предсердий (13,8%), ожирение (13,1%). Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы составила 337,2 [250; 422] м, одышка по шкале Борга – 4,1 [3,0; 5,0] балла. При катетеризации правых отделов сердца среднее давление в легочной артерии – $51,1 \pm 14,04$ мм рт. ст., сердечный выброс – $3,5 \pm 0,98$ л/мин, сердечный индекс – $2,0 \pm 0,48$ л/мин/м², легочное сосудистое сопротивление – 2008 ± 528 динхс/см⁵.

Заключение. По данным Российского регистра пациенты с неоперабельной формой ХТЭЛГ имели картину прекапиллярной легочной гипертензии с тяжелым исходным функциональным классом в сочетании с частой сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение желудка/двенадцатиперстной кишки, фибрилляция предсердий, ожирение, хроническая сердечная недостаточность). Всего 66% больных неоперабельной ХТЭЛГ получали специфическую терапию.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, специфическая терапия, Российский национальный регистр для штирования: Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным Российского национального регистра. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1058–1065. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201037

ORIGINAL ARTICLE

Characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to the Russian National Registry

Zarina S. Valieva^{✉1}, Tamila V. Martynyuk^{1,2}, Sergei N. Nakonechnikov², Irina E. Chazova¹

¹Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess demographic and clinical characteristics, to describe of the functional and hemodynamic status, profile of concomitant pathology, data of instrumental examination in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) patients; to study the features of specific and supportive therapy according to the data of the Russian national registry.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Валиева Зарина Солтановна – канд. мед. наук., ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(495)414-68-33, e-mail: v.zarina.v@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9041-3604

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9022-8097

Наконечников Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ген. дир. РМОАГ. ORCID: 0000-0003-1564-7619

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

✉Zarina S. Valieva. E-mail: v.zarina.v@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9041-3604

Tamila V. Martynyuk. ORCID: 0000-0002-9022-8097

Sergei N. Nakonechnikov. ORCID: 0000-0003-1564-7619

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Materials and methods. From 2012 till 2020 a multicenter, prospective study in 15 regional expert centers of the Russian Federation (www.medibase.pro) included 404 newly diagnosed CTEPH patients over the age of 18 years in the Russian registry of patients with pulmonary arterial hypertension and CTEPH (NCT03707561). The diagnosis was established by European and Russian clinical guidelines for the diagnosis and management of pulmonary hypertension. 154 inoperable CTEPH patients an additional analysis of specific and supportive therapy was performed. **Results.** The study included 404 patients (55.6% women and 44.3% men) at the age of 58.6 [48.6; 69.3] years. Median time from symptom onset to the diagnosis verification was 2.4 years (from 0.1 to 2.9 years). 79.1% of patients were in the III and IV functional class (World Health Organization) at the time of diagnosis and in 44.1% – with RHF (right heart failure). In assessing the profile of concomitant pathology, it was noted that CTEPH patients were more often with arterial hypertension (39.1%), erosive-ulcerative lesions of the stomach/duodenum (16.1%), atrial fibrillation (13.8%), obesity (13.1%). Distance in 6MWD (6-min walk distance) was 337.2 [250; 422] m, Borg dyspnea index scale 4.1 [3.0; 5.0] points. Hemodynamic parameters according to right heart catheterization were: Mean PAP (pulmonary arterial pressure) (51.1±14.04) mmHg, CO (cardiac output) (3.5±0.98) l/min, CI (cardiac index) (2.0±0.48) l/min/m², PVR (2008±528) dyn×s/cm⁵.

Conclusion. According to the Russian registry, inoperable CTEPH patients had precapillary PH (pulmonary hypertension) with severe functional status, in combination with frequent concomitant pathology (arterial hypertension, erosive-ulcerative lesions of the stomach/duodenum, atrial fibrillation, obesity, right heart failure). 66% of inoperable CTEPH patients received specific drug therapy.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, specific drug therapy, Russian National Registry

For citation: Valieva ZS, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1058–1065. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201037

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ), которая относится к группе 4 в современной клинической классификации, характеризуется повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) вследствие стенозирования/окклюзии легочных артерий (ЛА) организованными тромботическими массами [1–3]. Это особая, потенциально излечимая форма патологии с помощью операции легочной тромбэндартерэктомии (ТЭЭ), проведение которой возможно, по данным Европейского регистра, примерно у 60% пациентов [4]. Диагноз ХТЭЛГ устанавливается при наличии гемодинамических критериев прекапиллярной ЛГ в сочетании с повышением ЛСС≥3 ед Вуда при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) по меньшей мере через 3 мес после начала эффективной антикоагулянтной терапии, а также выявлении как минимум одного сегментарного дефекта перфузии по данным вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких или обструкции ЛА по данным компьютерной томографии (КТ) с ангиопульмонографией [1]. В патогенезе неоперабельных форм важную роль играет дистальная васкулопатия за счет дисфункции эндотелия, патофизиологические механизмы которой сходны с таковыми при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [5].

ХТЭЛГ соответствует критериям орфанных заболеваний – жизнеугрожающих или хронических прогрессирующих заболеваний с распространенностью не более 10 случаев на 100 тыс. человек, которые приводят без лечения к смерти или пожизненной инвалидизации пациентов, в соответствии с Федеральным законом №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»*. В 2012 г. в постановлении Правительства РФ №403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» представлен перечень 24 заболеваний, включающий идиопатическую ЛГ (ИЛГ)**. В общей популяции распространенность ЛАГ и ИЛГ составляет 15–50 и 5–6 случаев на 1 млн населения соответ-

ственно [6]. Следует отметить, что в нашей стране ХТЭЛГ соответствует критериям редкого заболевания с распространенностью 8–40 на 100 тыс. человек и включена в расширенный перечень редких заболеваний, опубликованный на сайте Минздрава России* **.

Для изучения эпидемиологических данных и прогноза, улучшения диагностических и лечебных подходов у больных с различными формами ЛГ во многих странах мира в последние годы создаются регистры пациентов [7–11]. В португальском и испанском регистрах случаи ХТЭЛГ наряду с ЛАГ регистрируются совместно [10, 11].

Ранняя диагностика ЛГ и проведение необходимого дифференциально-диагностического поиска, направленного на установление ХТЭЛГ в условиях экспертных центров, позволяют осуществить верный выбор стратегии лечения, что играет ключевую роль в улучшении клинических исходов заболевания. Клинические симптомы ХТЭЛГ неспецифичны, что значительно затрудняет своевременную диагностику: часто к моменту установления диагноза и начала лечения заболевание существенно прогрессирует, наблюдаются выраженные проявления правожелудочковой сердечной недостаточности [6, 12]. У большинства пациентов с ХТЭЛГ диагноз устанавливается при достижении функционального класса (ФК) III или IV (по классификации Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ) и развитии тяжелой дисфункции правого желудочка (ПЖ) [5].

Цель исследования – изучение особенностей демографических и клинических данных, показателей функционального и гемодинамического статусов, профиля сопутствующей патологии, данных инструментального и лабораторного обследования пациентов с ХТЭЛГ и анализ особенности лекарственной терапии по данным Российского национального регистра.

Материалы и методы

За период 2012–2020 гг. в регистр включены 404 пациента в возрасте старше 18 лет с впервые верифицированным диагнозом ХТЭЛГ, который устанавливался в соответствии с современными европейскими (2015 г.) и российскими (2016 г.) рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ [3, 6]. Регистрация и внесение данных в рос-

*Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 05.12.2017) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ Ссылка активна на 18.12.2017.

**Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 №403 «О порядке ведения федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента».

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ**Table 1.** Clinical and functional characteristics of patients with inoperable Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (СТЕРН)

Показатели	Пациенты с ХТЭЛГ (n=404)
Возраст, лет	58,6 [48,6; 69,3]
Пол (мужчины/женщины), %	44,3/55,6
	I – 3,4
	II – 17,4
ФК, %	III – 56,0
	IV – 23,1
Т6МХ, м, Me [25%; 75%]	337,2 [250; 422]
Индекс одышки по Боргу, баллы, Me [25%; 75%]	4,1 [3,0; 5,0]
Сатурация O ₂ , %, Me [25%; 75%]	95,0 [92,0; 97,0]

сийский регистр пациентов (NCT03707561) осуществлялись в 15 экспертных центрах. Доступ выполняется через Интернет на сайте www.medibase.pro с использованием индивидуального логина и пароля. Работа построена по принципу сбора данных (данные анамнеза, жалобы, результаты методов исследования, оценка функциональной способности, лекарственная терапия и т.д.). Мониторинг качества заполнения данных проводился ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Каждому пациенту присваивается индивидуальный код, состоящий из номера экспертного центра, порядкового номера карты и ФИО пациента. Персональные данные больных заслеплены. При совпадении ФИО, даты рождения, пола и диагноза система не позволяет заполнять карту далее. Таким образом, повторное внесение данных пациента исключено.

В исследование на проспективной основе включены пациенты в возрасте старше 18 лет с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ. Оценивались возраст, регион проживания, рост, масса тела, жалобы, длительность периода от дебюта симптомов до установления диагноза, динамика частоты жалоб на момент включения в регистр.

Проводилась обработка клинических данных (оценка жалоб, физикальное обследование), функционального статуса (тест 6-минутной ходьбы – Т6МХ), оценка ФК (по классификации ВОЗ), гемодинамических показателей по данным КПОС. Лабораторные тесты включали общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, определение уровня D-димера и мозгового натрийуретического пептида. Инструментальные исследования на момент установления диагноза ХТЭЛГ включали электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, спирометрию, оценку газового состава крови, сцинтиграфию легких, КТ с ангиопульмонографией (АГП), селективную АГП, коронарографию у пациентов старше 45 лет или при наличии клиники стенокардии.

В анализ включались пациенты с неоперабельной формой ХТЭЛГ, у которых осуществлялось качественное динамическое наблюдение с ежегодными госпитализациями и получены надежные сведения о достаточной приверженности проводимой патогенетической терапии. Статус операбельности оценивался экспертной комиссией в составе кардиолога, кардиохирурга, рентгеноваскулярного хи-

Таблица 2. Клинические симптомы (%)**Table 2.** Clinical symptoms (%)

Показатели	Пациенты с ХТЭЛГ (n=404)	
	в дебюте заболевания	на момент установления диагноза
Одышка	91,7	98,1
Утомляемость	30,6	79,1
Боль в груди	33,9	44,2
Головокружение	10,2	53,4
Синкопе	19,4	12,1
Сердцебиение	23,3	51,5
Кашель	33,9	59,7
Кровохарканье	12,1	24,2
Осиплость голоса	0	0,9
Отеки голеней/стоп	22,3	68,4

рурга, пульмонолога. Основной причиной неоперабельности был дистальный тип поражения (90,7%); значительное повышение ЛСС (>1500 дин×с/см⁵) отмечалось в 7% случаях, в 2,3% случаях проведение ТЭЭ не представлялось возможным из-за тяжелой сопутствующей патологии. Пациенты с потенциально возможным проведением баллонной ангиопластики ЛА, а также больные после ТЭЭ (с резидуальной/персистирующей ЛГ) из анализа исключены.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы Statistica 10,0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также медианы, 25 и 75-го процентов. Использовались следующие статистические методы для оценки полученных результатов: U-тест Манна-Уитни, анализ статистической значимости различий признака в независимых и зависимых выборках с использованием t-критерия Стьюдента, тест по критерию хи-квадрат, точный тест Фишера, критерий Фридмана.

Результаты

В исследование включены 404 пациента с ХТЭЛГ в возрасте 58,6 [48,6; 69,3] года, большинство из них (55,6%) составили женщины (**табл. 1**). Период развития симптоматики от дебюта до установления диагноза ХТЭЛГ в среднем составил 2,4 года (от 0,1 до 2,9 года).

Треть (32,2%) пациентов проживают в Москве и Московской области, 67,8% – в различных регионах Российской Федерации.

Функциональный статус больных ХТЭЛГ оценивался на основании комплексной оценки ФК, результатов Т6МХ с определением индекса одышки по Боргу. Дистанция в Т6МХ составила 337,2 [250; 422] м, одышка по шкале Борга – 4,1 балла (**см. табл. 1**). Всего 3,4% больных имели I 23,1% – IV ФК. В среднем SpO₂ в покое составило 95% (**см. табл. 1**).

Предъявляемые пациентами жалобы неспецифичны. При анализе симптомов дебюта заболевания и к моменту установления диагноза наиболее частой жалобой больных являлась одышка (**табл. 2**). В дебюте заболевания наиболее частыми симптомами были кашель и боли в грудной клетке (33,9%), утомляемость (30,6%). Следует отметить, что к моменту установления диагноза у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ жалобы на отеки нижних конечностей

Таблица 3. Факторы риска и ассоциированные состояния**Table 3. Risk factors and associated conditions**

Параметры, %	Пациенты с ХТЭЛГ (n=404)
ОТЭЛА	72,3
Тромбофилия	33,6
АФС	15,3
Мутация Лейдена	2,5
Предшествующие хирургические вмешательства	20
Ожирение	13,1
Тромбы в нижних конечностях	61,5
Имплантация кава-фильтра	7,5
ИБС/ОКС в анамнезе	9,7
ХОБЛ/бронхиальная астма	6/13
ХСН	44,1
Спленэктомия	3,7
АГ	39
Сахарный диабет 2-го типа	7,2
Фибрилляция предсердий	13,8
Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта	16,1
Онкологические заболевания	10,3

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОКС – острый коронарный синдром, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

увеличились с 22,3 до 68,4%. Отмечалось прогрессирование частоты жалоб на кровохарканье с 12,1 до 24,2%; жалобы на одышку в момент установления диагноза отмечали 98,1% больных (см. табл. 2).

При оценке профиля сопутствующей патологии на момент установления диагноза отмечено, что доля пациентов с ожирением составила 13,1%, сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) отмечалась у 39% больных ХТЭЛГ, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта – у 16,1% пациентов, фибрилляция предсердий регистрировалась у 13,8% пациентов, а признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) – у 44,1% пациентов (табл. 3). Основными факторами риска развития заболевания были тромбозы вен нижних конечностей (61,5%), наличие антифосфолипидного синдрома – АФС (15,3%), наследственных тромбофилий (33,6%), онкологического процесса в анамнезе (10,3%) и спленэктомия (3,7%); см. табл. 3. Острая тромбоэмболия ЛА (ОТЭЛА) в 72,3% случаев предшествовала развитию ХТЭЛГ.

При осмотре в 100% случаев выявлялся акцент II тона над ЛА, ЛАГ в отличие от шума трикуспидальной регургитации, выявляемого у 81% больных. При исследовании функции внешнего дыхания значимых обструктивных и рестриктивных нарушений дыхательных путей не выявлено.

При рентгенографии органов грудной клетки выявлено расширение правого корня до 1,8 [1,6; 2,2] см, увеличение коэффициентов Мура до 33 [30; 38] % и Люпи до 35 [33; 37] %, кардиоторакального индекса до 53 [49; 57] %.

Исходно у всех пациентов отмечалась характерная для ХТЭЛГ эхокардиографическая картина: гипертрофия и ди-

Таблица 4. Показатели эхокардиографии**Table 4. Echocardiography indicators**

Параметры	Пациенты с ХТЭЛГ (n=404)
ЛП, см	3,7±0,55
КДР левого желудочка, см	4,5±0,46
S ПП, см ²	24±9,7
ПЗР ПЖ, см	3,6±0,68
ТПС ПЖ, см	0,8±0,5
ИЭ	1,6±0,31
TAPSE, мм	1,69±0,43
Ствол ЛА, см	3,1±0,48
ПЛА, см	2,2±0,41
ЛЛА, см	2,2±0,36
СДЛА, мм рт. ст.	80,7±23

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЗР – переднезадний размер, ТПС – толщина передней стенки, ИЭ – индекс эксцентричности, ПЛА – правая легочная артерия, ЛЛА – левая легочная артерия, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Таблица 5. Гемодинамическая характеристика**Table 5. Hemodynamic characteristics**

Показатели	Пациенты с ХТЭЛГ (n=404)
СДЛА, мм рт. ст.	89,1±24,1
ДДЛА, мм рт. ст.	30,8±10,1
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	51,1±14,04
ЛСС, дин×с/см ⁵	2008±528
СВ, л/мин	3,5±0,98
СИ, л/мин×м ²	2,0±0,48
SvO ₂ , %	57,7±7,8

Примечание. ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии, СВ – сердечный выброс, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, СИ – сердечный индекс, SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови

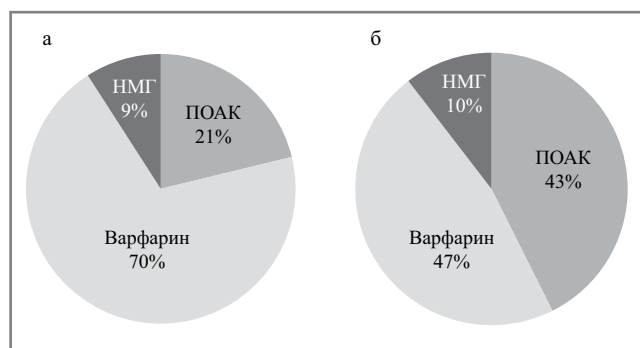
латация ПЖ с признаками его перегрузки объемом и давлением, уменьшение размеров левого желудочка, дилатация ствола ЛА и ее ветвей, признаки относительной недостаточности трикуспидального клапана [регургитация II степени (I–III)] и клапана ЛА [регургитация II степени (I–II)] (табл. 4).

По данным КПОС обращали на себя внимание значительное повышение среднего ДЛА, низкие значения сердечного выброса и сердечного индекса, высокое ЛСС (табл. 5). У всех пациентов, включенных в исследование, отмечались критерии прекапиллярной ЛГ (среднее ДЛА≥25 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии <15 мм рт. ст.).

Достаточно сложной задачей является топографическая оценка обтурирующего поражения легочного сосудистого русла; для ее решения использовали 2 визуализирующих метода диагностики – селективную АПГ и мультиспиральную КТ-АПГ. В дальнейшем оперирующий хирург составлял топографический план ТЭЭ. При анализе легочного сосудистого русла количество пораженных сегментарных артерий значимо не отличалось в обеих группах.

Таблица 6. Длительность жалоб при неоперабельной и операбельной ХТЭЛГ (годы)**Table 6. Duration of complaints in inoperable and operable CTEPH (years)**

Параметры	Операбельные больные (n=48)	Неоперабельные больные (n=154)	p
Одышка	3,5 [1; 6]	2,0 [0,07; 4]	0,02
Боли в грудной клетке	1 [0,58; 2,3]	1 [0,75; 3,4]	0,76
Головокружение	2 [2; 3]	1,08 [0,5; 3,9]	0,31
Обмороки	1 [0,5; 2]	0,83 [0,41; 2,5]	0,91
Сердцебиение	3 [1,8; 4]	1,8 [1; 3]	0,03
Кашель	3 [2; 7]	2 [0,54; 4]	0,02
Кровохарканье	2,7 [1,08; 5,95]	2,1 [1,62; 3,79]	0,82

**Рис. 1. Антикоагулянтная терапия у неоперабельных (а) и операбельных (б) больных ХТЭЛГ.**

Примечание. НМГ – низкомолекулярный гепарин.

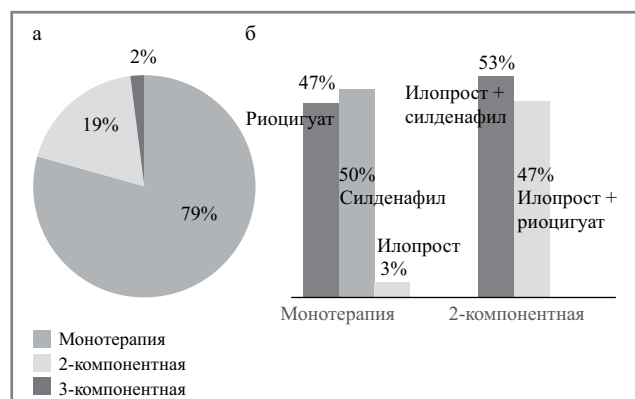
Fig. 1. Anticoagulant therapy in inoperable (a) and operable (b) patients with CTEPH.

Дополнительно проанализированы 48 пациентов, которые признаны операбельными, и 154 неоперабельных пациента. При анализе факторов риска, клинически ассоциированных состояний и сопутствующих заболеваний у неоперабельных пациентов наиболее часто встречались ХСН (13%), наследственные тромбофилии (17%), онкологические заболевания (9%), перенесенные хирургические вмешательства в анамнезе (20%), включая спленэктомию (6%).

ОТЭЛА наблюдалась чаще у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ (60% случаев). В обеих группах время от последнего эпизода ОТЭЛА до верификации ХТЭЛГ в среднем составило 14 [4,2–36,7] мес. При этом более частые рецидивы ОТЭЛА и тромбоза глубоких вен нижних конечностей (54,5 и 52% случаев) наблюдались у операбельных пациентов.

Пациенты с операбельной ХТЭЛГ чаще предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, у них чаще отмечалось кровохарканье по сравнению с неоперабельной группой. При сравнении длительности симптомов в исследуемых группах одышка, кашель, сердцебиение имелись достоверно дольше в группе пациентов с операбельной ХТЭЛГ (табл. 6).

Все пациенты получали антикоагулянтную терапию, причем операбельные пациенты с ХТЭЛГ чаще принимали прямые оральные антикоагулянты – ПОАК (43% против 21%; $p=0,01$) по сравнению с неоперабельными, в то время как последние чаще находились на терапии варфарином (70% против 47%); рис. 1. Следует отметить, что целевой уровень международного нормализованного отношения 2,5–3,5 в течение последних 3 мес был только у 18,8% пациентов с операбельной ХТЭЛГ и 17,7% с неоперабельной ХТЭЛГ.

**Рис. 2. Частота назначения ЛАГ-специфической терапии.****Fig. 2. Frequency of prescribing PAH-specific therapy (PAH – pulmonary arterial hypertension specific).**

Среди пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ 66% получали ЛАГ-специфические препараты, из них 79% – монотерапию, 12% – 2-компонентную и 2% – 3-компонентную терапию (рис. 2). Сildenafil был наиболее часто назначаемым ЛАГ-специфическим препаратом при выборе монотерапии (50%). Риоцигуат назначался в 47% случаев, илопрост – в 3%. При выборе 2-компонентной терапии наиболее частой явилась комбинация илопроста + риоцигуата (53%), реже применялась комбинация илопроста и sildenafil (47%). Остальные комбинации назначались значительно реже.

Частота назначения сопутствующей терапии представлена в табл. 7. Препараты из группы антагонистов кальция принимали 36% больных, из которых 28,8% – дигидропиридиновые производные и 8% – недигидропиридиновые (дилтиазем). Диуретики назначались 82% больных.

Другие препараты включали средства, влияющие на ритм сердца (ивабрадин, β -адреноблокаторы, дигоксин – 31,9%), гастропротективные препараты (21,6%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II (для лечения сопутствующей АГ), статины.

Обсуждение

В рамках исследования проанализированы данные комплексного обследования 404 больных с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Все пациенты явились участниками Российского регистра (www.medibase.pro) в 15 экспертных центрах России за период 2012–2020 гг. Следует подчеркнуть, что в

Таблица 7. Поддерживающая терапия**Table 7. Supportive therapy**

Терапия	Неоперабельные больные ХТЭЛГ (n=154), %
Варфарин	66
НМГ	23
Новые оральные антикоагулянты	11
Диуретики	82
Фуросемид	38
Торасемид	57
Спиронолактон	83
Эплеренон	8
Дигоксин	9
Ивабрадин	14
β-Адреноблокаторы	23
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/ блокаторы рецепторов ангиотензина	44
Гастропротекторы	67
Иммуносупрессоры	3
Статины	42
Препараты железа	2
Блокатор кальциевых каналов	36
Амлодипин	28
Дилтиазем	8

анализ вошли только пациенты с ХТЭЛГ с качественным динамическим контролем – ежегодными госпитализациями и оптимальной приверженностью терапии.

ХТЭЛГ – редкая форма прекапиллярной ЛГ, при которой своевременная диагностика в условиях экспертных центров позволяет выбрать оптимальную стратегию лечения, что является залогом улучшения клинических исходов [1, 2, 6]. Известно, что неспецифичность клинических симптомов значительно затрудняет раннюю диагностику: зачастую к моменту направления пациентов с целью установления диагноза и начала лечения в экспертные центры заболевание существенно прогрессирует с развитием выраженной дисфункции ПЖ [1–3, 5, 6, 12]. К моменту диагностики ХТЭЛГ пациенты часто достигают ФК II–IV (ВОЗ) с развитием тяжелой правожелудочковой недостаточности и мультиорганных поражений, что является противопоказанием к возможной операции ТЭЭ у технически операбельных больных [4]. Сходство клинической симптоматики у больных ЛАГ и ХТЭЛГ часто приводит к ошибочному диагнозу и попыткам назначения специфической терапии без решения вопроса о ТЭЭ.

Регистр пациентов как перспективная система данных описывает особенности течения заболевания и подходы к диагностике и лечению в соответствии со стандартизованной отчетностью. Основной задачей регистров является сбор информации о распространенности, клинических проявлениях, лабораторных и инструментальных особенностях и основных методах лечения. Электронные регистры особенно актуальны для так называемых сиротских, или орфанных, заболеваний. Орфанным называют угрожа-

ющее жизни и здоровью хроническое заболевание, которое имеет настолько низкую распространенность, что необходимы разработка и внедрение специальных программ для раннего выявления и своевременного начала терапии больных* **.

У пациентов с ХТЭЛГ диагноз устанавливался в более молодом возрасте – 58,6 [48,6; 69,3] года – по сравнению с данными зарубежных авторов. Указания о том, что пациенты с ХТЭЛГ на момент установления диагноза были старше 60 лет, имеются в португальском и испанском регистрах, швейцарской когорте [7, 10, 11]. По данным международного регистра пациентов с ХТЭЛГ (27 центров ЛГ в 16 странах, n=679), медиана возраста пациентов с ХТЭЛГ на момент верификации диагноза составила 63 года [11, 12].

В немецком регистре ХТЭЛГ в течение 2016 г. выявлены 392 пациента с впервые установленным диагнозом в возрасте 63,5±15,0 года с равным соотношением мужчин и женщин [9]. Соотношение мужчин и женщин в группе ХТЭЛГ, по нашим данным, составило 44,3/55,6%. При осмотре у пациентов акцент II тона над ЛА был наиболее частым аускультативным знаком, шум Грэхема Стилла выслушивался у каждого 5-го больного ХТЭЛГ.

По нашим данным, тромбоз вен нижних конечностей и ОТЭЛА в анамнезе встречались у 61,5 и 72,3% пациентов с ХТЭЛГ соответственно, что является триггером развития и прогрессирования заболевания. У пациентов с ХТЭЛГ часто отмечались наследственные тромбофилии, АФС, онкологические заболевания и спленэктомия в анамнезе. Наши результаты согласуются с данными I. Lang и соавт.: примерно у 50% больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей при обследовании выявляют бессимптомную ТЭЛА [13, 14]. По данным немецкого регистра, венозные тромбозы в анамнезе отмечались у 76,3% больных ХТЭЛГ. У 38,3% пациентов отмечался хотя бы один фактор риска – тромбофилия (8,2%), онкологические заболевания (5,6%), АФС (4,6%), спленэктомия (1,5%) [9]. Среди пациентов с ХТЭЛГ преобладали пациенты с ожирением (13,1%), АГ (39%). Известно, что наличие ожирения является дополнительным фактором, влияющим на прогрессирование одышки и снижение толерантности к нагрузкам у пациентов с ЛГ [15]. В нашем исследовании тяжелый функциональный статус пациентов с ХТЭЛГ также можно связать с достоверно большим индексом массы тела, а также наличием ХСН в 44,1% случаев.

По данным Т6МХ дистанция у пациентов с ХТЭЛГ была в среднем 337,2 [250; 422] м, что связано с долей тяжелых больных III–IV ФК (ВОЗ) на момент верификации диагноза (79,1%). Наши данные совпали с результатами испанского регистра RENAR: 77% пациентов с ХТЭЛГ на момент верификации диагноза имели III–IV ФК (ВОЗ) [9], в немецком и португальском исследованиях – 74,8 и 71% пациентов [9, 11].

Заключение

В патогенезе неоперабельных форм ХТЭЛГ важную роль играет дистальная васкулопатия за счет дисфункции эндотелия, когда включаются характерные для ИЛГ патофизиологические механизмы [16, 17]. ХТЭЛГ представляет собой особую, потенциально излечимую с помощью хирургического лечения – операции ТЭЭ – патологию. Патогенетическая терапия направлена на улучшение клинического состояния, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, замедление темпов прогрессирования заболевания, улучшение прогноза. Однако у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ имеется

очевидный дефицит доказательной базы. За последние 10–15 лет проведено несколько пилотных и рандомизированных контролируемых исследований, которые продемонстрировали возможность различных ЛАГ-специфических препаратов улучшить толерантность к физическим нагрузкам и гемодинамические параметры у лиц с неоперабельной формой ХТЭЛГ [14, 16–24]. В настоящее время в качестве препарата 1-й линии для терапии неоперабельных и резидуальных форм ХТЭЛГ рассматривается единственный препарат из класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы риоцигуат, что основано на доказательной базе рандомизированного контролируемого исследования CHEST-1 и длительного исследования CHEST-2 [18, 20]. Большинство пациентов (66%) принимали ЛАГ-специфическую терапию, причем 14% – комбинированную терапию.

Цель успешного лечения больных и благоприятного прогноза достигается только в том случае, если правильный диагноз установлен на ранних стадиях заболевания.

Повышение осведомленности врачей, своевременное направление пациентов в экспертные центры для установления диагноза и экспертизы операбельности, назначение оптимальных лекарственных схем позволяют улучшить результаты лечения этой категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Авторы выражают признательность коллегам – активным участникам регистра: О.А. Андреевой, Е.А. Девятьяровой, О.М. Корольковой, В.Ф. Лукьянчиковой, С.А. Мартыненко, Е.В. Миловановой, И.Н. Таран, А.В. Трегубовой, С.Ю. Харитоновой, А.А. Рогачевой, С.А. Терпигорову, Е.А. Шутековой.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
АФС – антифосфолипидный синдром
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДЛА – давление в легочной артерии
ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
КТ – компьютерная томография
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ОТЭЛА – острая тромбоэмболия легочной артерии
ПЖ – правый желудочек
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
ТЭЭ – тромбэндартерэктомия
Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;1:6–43 [Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2021;1:6–43 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43
2. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. [Martynyuk TV. Pulmonary hypertension. Moscow, Medical news agency, 2018 (in Russian)].
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(9):90–101 [Chazova IE, Martynyuk TV, Filippov EV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(9):90–101 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688990-101
4. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2011;124:1973–81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
5. Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н., и др. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. *Терапевтический архив*. 2019;88(10):77–87 [Chazova IE, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, et al. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(9):77–87 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000343
6. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119. DOI:10.1183/13993003.01032-2015
7. Radegran G, Kjellstrom B, Ekmechag B, et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(4):243–50. DOI:10.1080/14017431.2016.1185532
8. Humpert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023–30. DOI:10.1164/rccm.200510-1668OC
9. Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol*. 2016;203:612–3. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.11.001
10. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40:596–603. DOI:10.1183/09031936.00101211
11. Baptista R, Meireles J, Agapito A, et al. Pulmonary hypertension in Portugal: first data from a nationwide registry. *Biomed Res Int*. 2013;2013:489574. DOI:10.1155/2013/489574
12. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D92–9. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.024
13. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2013;110:83–91. DOI:10.1160/TH13-02-0097

14. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41(2):462-8. DOI:10.1183/09031936.00049312
15. Weatherald J, Huertas A, Boucly A, et al. Association Between BMI and Obesity With Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2018;154(4):872-81. DOI:10.1016/j.chest.2018.05.006
16. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565
17. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107:216-23. DOI:10.7326/0003-4819-107-2-216
18. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29. DOI:10.1056/NEJMoa1209657
19. Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension patients. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1800248. DOI:10.1183/13993003.00248-2018
20. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-302. DOI:10.1183/09031936.00087114
21. Hoeper MM, McLaughlin VV, Dalaan AM, et al. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):323-36. DOI:10.1016/S2213-2600(15)00542-1
22. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013;41(4):985-90. DOI:10.1183/09031936.00201612
23. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9. DOI:10.1056/NEJMoa020204
24. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(10):63-73 [Chazova IE, Martynyuk TV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(10):63-73 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688663-73

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.04.2021

