

## Путь пациента от острой тромбоэмболии легочной артерии до хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: вопросы диагностики и лечения

А.Г. Едемский, С.Н. Иванов, Е.Н. Кливер, Н.В. Новикова, М.Г. Галстян, А.В. Севастьянов, А.М. Чернявский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

### Аннотация

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является грозным и недостаточно диагностируемым, но, благодаря современным методам лечения, потенциально излечимым осложнением тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Отсутствие патогномичных симптомов данной патологии усложняет диагностику и последующее лечение, что требует от клиницистов готовности заподозрить ее наличие у пациентов с одышкой неизвестного происхождения или постоянными симптомами легочно-сердечной недостаточности после острой легочной тромбоэмболии. Успех лечения этого заболевания полностью зависит от ранней диагностики. Сложность дифференциально-диагностического поиска обусловлена проблемными аспектами диагностики, включающими в себя и недостаточную осведомленность врачей как о самой патологии, так и о возможностях ее современного лечения. В последнее время и в нашей стране стала остро обозначаться проблема доступности экспертных центров с достаточным опытом оказания высокоспециализированной медицинской помощи этой достаточно тяжелой категории больных, нуждающихся в специфической терапии. Целью данной статьи является предоставление современных данных по эпидемиологии, патофизиологии заболевания, описание особенностей клинического ведения пациентов с ХТЭЛГ, а также повышение знаний о пути трансформации ТЭЛА в ХТЭЛГ. В статье представлен четырехлетний опыт работы Федерального Центра легочной гипертензии (НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина) по скринингу пациентов с ХТЭЛГ.

*Ключевые слова:* тромбоэмболия легочной артерии, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, легочная тромбэндартерэктомия, ЛАГ-специфическая терапия.

*Для цитирования:* Едемский А.Г., Иванов С.Н., Кливер Е.Н. и др. Путь пациента от острой тромбоэмболии легочной артерии до хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: вопросы диагностики и лечения. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 108–114. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000316

## Patient's way from acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic and treatment options

A.G. Edemskiy, S.N. Ivanov, E.N. Kliver, N.V. Novikova, M.G. Galstyan, A.V. Sevastyanov, A.M. Cherniavsky

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a serious, under-diagnosed but potentially curable complication of pulmonary embolism (PE) due to medicine advancements. Lack of specific symptoms and signs makes its diagnosis challenging, requiring clinicians to be ready to suspect its presence in patients with dyspnea of unknown origin or persistent symptoms after the pulmonary embolism event. The success of the treatment of this disease depends entirely on early diagnosis. The complexity of the differential diagnosis is due to the problematic aspects including the lack of doctors' awareness of both the pathology itself and the possibilities of its modern treatment. Recently, in our country, the problem of the availability of expert centers with sufficient experience in providing highly specialized medical care to this rather difficult category of patients who need specific therapy has become very actual. The aim of this review is to provide contemporary information about epidemiology, pathophysiology, and clinical features of treating patients with CTEPH, and also, to increase awareness of potential PE→CTEPH transformation. In the article a 4-year-period of experience of the Meshalkin National Medical Research Center on management of CTEPH patients has been presented.

*Keywords:* pulmonary embolism, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, PAH-specific therapy.

*For citation:* Edemskiy A.G., Ivanov S.N., Kliver E.N., et al. Patient's way from acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic and treatment options. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 108–114. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000316

АРЭ – агонисты рецепторов эндотелина  
БАЛА – баллонная ангиопластика легочных артерий  
ВТЭ – венозная тромбоэмболия  
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии  
ДЛА – давление в легочной артерии  
иФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5  
КПОС – катетеризация правых отделов сердца  
КТ – компьютерная томография  
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛГ – легочная гипертензия  
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление  
ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия  
рГЦ – стимуляторы растворимой гуанилатциклазы  
ср.ДЛА – среднее давление в легочной артерии  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия  
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат  
ЭхоКГ – эхокардиография

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) – третье по частоте встречаемости сердечно-сосудистое заболевание с общей годовой заболеваемостью 100–200 случаев на 100 тыс. жителей [1]. Острая тромбоэмболия легочной артерии

(ТЭЛА) – наиболее грозное клиническое осложнение венозных тромбозов, которое может стать фатальным в острой стадии развития заболевания или в последующем послужить причиной инвалидизации больного [1]. Эпидемиоло-

гию ТЭЛА подчас сложно определить ввиду ее возможного бессимптомного течения или случайной верификации диагноза; в некоторых случаях первым проявлением ТЭЛА может быть внезапная смерть [1]. По временным срокам манифестации, установки окончательного диагноза и проведения тромболитической терапии различают (ESC Guidelines, 2014) следующую стадию заболевания: острую ТЭЛА (по разным источникам, до 14–30 дней), подострую ТЭЛА (1–3 мес) и хроническую ТЭЛА (>3 мес) [1, 2].

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – жизнеугрожающее состояние, которое зачастую является осложнением ТЭЛА [2]. Диагноз ХТЭЛГ выставляется на основании имеющихся клинических критериев, полученных по меньшей мере через 3 мес эффективной антикоагулянтной терапии: 1) среднее давление в легочной артерии (ср.ДЛА)  $\geq 25$  мм рт. ст.; 2) давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст. [2, 3]; 3) обнаружены как минимум один (сегментарный) дефект перфузии по данным перфузионной сцинтиграфии легких, визуализация тромба и отсутствие контрастирования легочной артерии ниже места окклюзии по данным КТ-ангиографии и других методов [1, 2].

## Эпидемиология

По данным различных проспективных исследований, заболеваемость ХТЭЛГ варьирует от 0,4 до 14,7% среди выживших пациентов после перенесенной острой ТЭЛА. М. Zhang и соавт. (2018) в своем систематическом обзоре и метаанализе 15 когортных исследований приходят к выводу: ХТЭЛГ не является редким осложнением острой ТЭЛА, причем авторы отмечают особую важность проведения тщательного выявления и применения комплексного системного подхода в проводимом скрининге, особенно у пациентов группы риска [4].

В «классической» работе по оценке эпидемиологии ХТЭЛГ (V. Renko и соавт., 2004) кумулятивная заболеваемость симптоматической ХТЭЛГ, вторичной по отношению к острой ТЭЛА, отмечалась в 1,0% в течение 6 мес, 3,1% к первому году и 3,8% случаев на втором году в проспективном долгосрочном исследовании. Авторы также приходят к выводу о том, что ХТЭЛГ является относительно распространенным и серьезным осложнением легочной эмболии, и также высказываются о необходимости проведения систематических мероприятий по раннему выявлению и профилактике ХТЭЛГ [5].

## Патофизиология и факторы риска

При ХТЭЛГ повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) воз-

никает вследствие механической обструкции легочного сосудистого русла на уровне артерий эластического типа (легочный ствол; долевые, сегментарные, субсегментарные легочные артерии) за счет организованных тромбов, а также за счет различных сосудистых изменений. Тромботические массы могут сохраняться в легочных артериях крупного и среднего калибра спустя по крайней мере 3 мес от начала эффективной антикоагулянтной терапии [3, 6]. Характерным функциональным нарушением сосудов при ХТЭЛГ является также генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных субстанций, вторичное тромбообразование и прогрессивное ремоделирование легочных сосудов. Декомпенсация функции правого желудочка, как при других формах легочной гипертензии (ЛГ), является наиболее частым финалом заболевания [6, 7].

Патогенез ЛГ при ХТЭЛГ считается многофакторным, с вовлечением как крупных легочных сосудов, так и микроциркуляторного русла, однако многие его аспекты в настоящее время остаются неизвестными [6]. Анамнестические данные 75% пациентов с ХТЭЛГ указывают на ранее перенесенную острую ТЭЛА, а оставшиеся 25% имеют рецидив ТЭЛА или бессимптомное течение эмболии [4]. Кроме того, только несколько факторов риска, связанных с ТЭЛА, взаимосвязаны с развитием ХТЭЛГ, что указывает на возможные различные патофизиологические механизмы [8].

На сегодняшний день остаются также неясными потенциальные факторы риска ХТЭЛГ среди пациентов, ранее перенесших ТЭЛА. Однако некоторые из них известны: молодой или пожилой возраст, идиопатическая ТЭЛА, ранняя/рецидивирующая ТЭЛА или предшествующая ВТЭ, высокое давление легочной артерии (ЛА) [4]. Факторы риска для ХТЭЛГ и острой ТЭЛА различаются. Факторы риска развития ХТЭЛГ после острой ТЭЛА изучены в исследованиях и распределяются следующим образом: вентрикуло-предсердные шунты, инфицированные кардиостимуляторы, спленэктомия, перенесенная и/или рецидивирующая ВТЭ, волчаночный антикоагулянт/антифосфолипидные антитела, заместительная гормональная терапия щитовидной железы и указания на ее малигнизацию [9]. По данным еще одного исследования, повышенный уровень фактора свертывания VIII и двух тромбофильных факторов связаны с рецидивирующим тромбозом и ассоциированы с повышенным риском ХТЭЛГ [2].

В литературных источниках имеются также сообщения, указывающие на то, что варикозное расширение вен нижних конечностей в анамнезе, систолическое ДЛА  $> 50$  мм рт. ст. в начале эпизода ТЭЛА, а также индекс обструкции по данным компьютерной томографии (КТ)  $> 30\%$  в течение 3 мес после острой ТЭЛА ассоциированы с повышенным риском развития ХТЭЛГ. Кумулятивная заболеваемость ХТЭЛГ у пациентов с впервые выявленной ТЭЛА составила за 3 мес 11,2%, за 1 год – 12,7%, за 2 года – 13,4% и за 3 года – 14,5% [2].

Факторы, способствующие трансформации ТЭЛА и развитию ХТЭЛГ, можно разделить на две большие группы: 1) факторы, предопределяющие сохранение тромбов в легочных артериях; 2) факторы, способствующие развитию ХТЭЛГ, как это наблюдается при легочной артериальной

### Сведения об авторах:

*Иванов Сергей Николаевич* – д.м.н., проф., в.н.с. Центра новых хирургических технологий

*Кливер Елена Николаевна* – д.м.н., врач-кардиолог Центра кардиохирургии аорты и коронарных артерий; ORCID: 0000-0002-1119-4870

*Новикова Наталья Валерьевна* – врач-кардиолог Центра кардиохирургии аорты и коронарных артерий; ORCID: 0000-0003-0884-9845

*Галстян Мелине Гамлетовна* – клинический ординатор; ORCID: 0000-0003-3870-169x

*Севастьянов Алексей Владиславович* – к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург; ORCID: 0000-0003-0439-285x

*Чернявский Александр Михайлович* – д.м.н., проф., руководитель Центра кардиохирургии аорты и коронарных артерий; ORCID: 1-9975-2014

### Контактная информация:

*Едемский Александр Геннадьевич* – к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург; тел.: +7(913)916-06-65; e-mail: aeskander@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6661-7826

гипертензии (ЛАГ). Утолщение интимы, ремоделирование сосудов, эксцентричный интерстициальный фиброз и пролиферация миоцитов и фибробластов с образованием плексиформного поражения являются основными чертами классической легочной артериопатии [6, 7].

Мало что известно о механизмах, лежащих в основе развития сосудистого ремоделирования, однако очевидно, что не последнюю роль играют следующие факторы [8]: 1) пролиферативная обструкция: перераспределение легочного потока, вызванное окклюзией многочисленных дистальных сосудов, является причиной развития высокого ДЛА и эндотелиальной дисфункции и последующего ремоделирования сосудов малого круга кровообращения с высоким ЛСС в проксимальных отделах, свободных от тромбов; 2) дистальная обструкция: развитие дистальной обструкции может быть связано с повышенным ДЛА вызванным открытием ранее существовавших анастомозов между бронхиальными артериями и ветвями ЛА ниже уровня тромбоза. Это может привести к развитию градиента давления, способного реваскуляризовать зоны с неадекватной (низкой) перфузией, что в свою очередь влияет на системное давление и индукцию ремоделирования сосудов [7]; 3) дисфункция эндотелия легочных сосудов – интегральный патофизиологический фактор, способствующий развитию и прогрессированию ЛГ [6, 10].

### Клиническая картина и диагностика

Выявление ХТЭЛГ является сложной задачей, стоящей перед клиницистом, как правило, из-за сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [8]. Данное заболевание всегда следует учитывать у всех пациентов с одышкой или другими симптомами неизвестного происхождения, особенно у тех, кто имеет ВТЭЛГ/ЭЛА и прочие осложнения в анамнезе. При подозрении на ХТЭЛГ следует использовать следующий набор диагностических инструментов: эхокардиографию (ЭхоКГ), кардиопульмональный тест с нагрузкой, V/Q-сканирование, КТ-ангиопульмонографию, катетеризацию правых отделов сердца (КПОС). При подтверждении ХТЭЛГ или получении противоречивых результатов пациенты обычно направляются в следующие федеральные экспертные центры (с количеством выполняемых легочных тромбэндартерэктомий более 20 в год) для подтверждения диагноза и выбора терапевтической стратегии:

- НИИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (Москва);
- НИИ пульмонологии (Москва);
- НИИЦ кардиологии им. А.Л. Мясникова (Москва);
- НИИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина (Новосибирск);
- НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва);
- НИИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург).

При наличии симптомов, признаков и анамнестических данных, указывающих на ХТЭЛГ, диагностическим алгоритмом ESC/ERS 2015 предусмотрено проведение пациентам после ТЭЛА ЭхоКГ-обследования, которое считается скрининговым инструментальным методом, позволяющим определить необходимость в дальнейшей диагностике пациента на основании скорости трикуспидальной регургитации, а также иных ЭхоКГ-признаков легочной гипертензии. Согласно консенсусному документу ХТЭЛГ 2018 г., принятому по итогам конференции в Кельне, показано, что при обследовании пациентов, у которых стабильно присутствует симптоматика после острой ТЭЛА, ХТЭЛГ удается выявить в 8,5% случаев. В эту же группу входят пациенты, которые имеют окклюзионные процессы в просвете легочных артерий, но при этом у них не происходит повышение ДЛА. Организованные специализированные многопрофиль-

ные амбулаторные отделения для пациентов высокого риска после перенесенной ТЭЛА в настоящее время отсутствуют, как и нет данных об их стоимости и эффективности [3, 8, 11].

### Лечение ХТЭЛГ

Возрастающий интерес к данной форме ЛГ обусловлен тем, что ХТЭЛГ является ее единственной потенциально излечимой формой, после выполненной легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ). Весьма обнадеживают данные по фармакологическим (специфическая терапия) и чрескожным методам лечения (баллонная ангиопластика легочных артерий – БАЛА) [7, 8]. Несомненно, «золотым стандартом» терапии ХТЭЛГ является ЛЭЭ, которая служит независимым предиктором выживания со снижением относительного риска смертельного исхода около 63%. Данное вмешательство может быть выполнено примерно у 60% пациентов, в зависимости от сложности клинического случая [8].

На сегодняшний день описаны два типа хирургических методов. В основе первого, разработанного в клинике Сан-Диего (США), лежат экстракорпоральное кровообращение и глубокая гипотермия. ЛЭЭ начинается с выделения фиброзного слоя вместе с интимой по окружности сосуда и продолжается дистально в сегментарные и субсегментарные ветви. Основной этап операции проходит в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения, время которой ограничено 20-минутными интервалами ишемии–реперфузии. Обычно достаточно от двух до четырех таких эпизодов ишемии–реперфузии для завершения ЛЭЭ с каждой стороны. Вторая методика разработана группой итальянских кардиохирургов г. Павия, которые предложили использовать более поверхностную гипотермию (24–25 °С) с более короткими (7–10 мин) периодами остановки кровообращения. Приверженцы обеих методик достаточно хорошо описали их в своих работах, отмечая их достоинства и недостатки [8].

Критерии отбора больных на хирургическое лечение [12] связаны, в первую очередь, с опытом центра, хирургической доступностью удаляемых фиброзных тканей, исключением микрососудистого поражения. В качестве критерия исключения могут быть паренхиматозные или интерстициальные заболевания легких, высокое ЛСС (>18 ед. Вуда), которое уже сочетается с признаками полиорганной недостаточности [7, 8].

В настоящее время в ведущих клиниках мира послеоперационная летальность составляет около 5%. При этом с накоплением опыта при лечении больных с ЛСС <12,5 ед. Вуда предполагаемая летальность может быть <1,6%, при возрастании ЛСС >12,5 ед. Вуда летальность возрастает до 6–8%; у пациентов с дистальным поражением в возрасте старше 70 лет летальность повышается до 8–10% [8].

Хирургические методы лечения доказали свою эффективность у большинства пациентов, продемонстрировав как улучшение клинической картины заболевания после успешной операции: увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, улучшение функционального класса по ВОЗ, улучшение показателей качества жизни (QoL), так и положительные изменения сердечно-легочной гемодинамики: значительное снижение ЛСС (в среднем на 65%) и ДЛА, обратное ремоделирование правого желудочка [8]. Трехлетняя выживаемость пациентов, перенесших ЛЭЭ, по сравнению с медикаментозной ЛАГ-специфической терапией составляет 89% против 70% [8]. Однако в 17–31% случаев оперированных пациентов после ЛЭЭ зарегистрирована резидуальная ХТЭЛГ. При дистальном поражении легочной

артерии и высокой ЛГ риск операции очень высокий и малоинвазивные вмешательства (БАЛА) в сочетании с медикаментозной терапией могут стать хорошей альтернативой лечению этой категории больных [7, 8].

Среди терапевтических методов лечения различают два основных направления лекарственной терапии у больных ХТЭЛГ [6]: поддерживающая терапия по лечению сердечно-легочной недостаточности (антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и ЛАГ-специфическая терапия [стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), аналоги простациклина, агонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (иФДЭ-5)]. Следует отметить, что не все ЛАГ-специфические препараты имеют достаточную доказательную базу в терапии ХТЭЛГ. Основная цель медикаментозной терапии – компенсация правожелудочковой недостаточности и снижение ЛСС. Согласно предварительным данным, такие группы препаратов, как простаиноиды, иФДЭ-5 и АРЭ, способствуют улучшению гемодинамики и/или функционального состояния пациентов. Однако морфологические изменения ЛА ограничивают эффективность применения данной терапии [7]. Простаиноиды оказывают вазодилатирующее, антиагрегантное и антипролиферативное действие. Группа аналогов простациклина перспективна для лечения пациентов с ХТЭЛГ [7]. Простациклин – мощный эндогенный вазодилататор с антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. Илопрост – химически стабильный аналог простациклина, единственный зарегистрированный в нашей стране препарат для лечения легочной гипертензии из группы простаиноидов. В ингаляционной форме илопрост рекомендован для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ (некоторые подтипы ЛАГ) и неоперабельных форм ХТЭЛГ [12, 13].

Ко второй группе препаратов, обладающих вазодилатационным, антифиброзным и антипролиферативным эффектом, относятся стимуляторы рГЦ. Риоцигуат – первый и пока единственный представитель этой группы. Препарат имеет двойной механизм действия: напрямую, независимо от уровня эндогенного NO, стимулирует рГЦ, а также повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO [14, 15]. За счет повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации и оказывает антифиброзный эффект, что продемонстрировано на экспериментальных моделях ЛГ. В нашей стране он зарегистрирован в 2014 г. и применяется по следующим показаниям: ЛАГ (некоторые подтипы ЛАГ) и ХТЭЛГ (неоперабельная ХТЭЛГ; персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения) [12]. Доказанным клиническим преимуществом риоцигуата является его благоприятный профиль эффективности при ХТЭЛГ, а потенциально выгодными особенностями механизма действия – независимость от эндогенного оксида азота при синтезе цГМФ и независимость от изоферментов фосфодиэстеразы [14].

## Опыт Новосибирской области

На сегодняшний день точных данных по распространенности и заболеваемости ХТЭЛГ в нашей стране нет [16]. Также отсутствует единый регистр пациентов с ЛГ, в частности с ХТЭЛГ. Масштаб этой проблемы в России не совсем ясен, но трудно предвидеть, что в целом обстановка намного благоприятнее, чем по миру. Проблема пациентов, перенесших острую ТЭЛА, – это отсутствие единого стан-

дарта наблюдения за ними. На сегодняшний день ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. А.Л. Мясникова» Минздрава России удалось охватить большое количество пациентов по всей России. К 31.12.2017 г. в регистр, который ведется данным центром, включено 702 пациента, при этом у 26% больных диагностирована ХТЭЛГ [16]. Считается, что распространенность патологии в популяции среди женщин и мужчин равномерная. У детей данная патология встречается редко. Без лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный и зависит от множества факторов. По данным международного регистра, трехлетняя выживаемость пациентов с ХТЭЛГ после ЛЭЭ составляет 90%, а выживаемость пациентов, которым оперативное лечение не проводилось, – 70% [17].

Проблемой ТЭЛА, как и ХТЭЛГ, занимаются как кардиологи, так и сосудистые хирурги, терапевты и общие хирурги. Данная статья является попыткой продемонстрировать «брешь» в диагностическом пути пациентов от ТЭЛА до ХТЭЛГ, а также озвучить особенности диагностики, лечения, основываясь на данных мировой литературы и опыте, полученном на территории Новосибирской области.

Новосибирская область является одним из 10 субъектов Сибирского федерального округа (СФО). Несмотря на площадь, численность населения Новосибирской области относительно небольшая и по состоянию на 01.01.2018 г. составляет 2,8 млн человек [18]. Новосибирск не только является административным центром СФО, но также играет ключевую роль в диагностике и лечении пациентов с ЛГ. Созданный здесь в конце 50-х годов прошлого века в числе первых учреждений Сибирского отделения Академии наук СССР НИИ экспериментальной биологии и медицины (ныне – Национальный медицинский центр им. академика Е.Н. Мешалкина) является одним из крупнейших многопрофильных научных, клинических и образовательных учреждений специализированной медицинской помощи Минздрава России, а также одним из шести федеральных центров, специализирующихся на лечении ЛГ.

На базе НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина в период с января 2014 г. по январь 2018 г. проведено масштабное наблюдение по выявлению всех пациентов, перенесших острую ТЭЛА. За 4 года проанализировано 480 случаев пролеченной острой ТЭЛА в Новосибирской области. Пациентов госпитализировали в НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина из стационаров города с диагнозом острая ТЭЛА. Всем больным выполнялась ангиопульмонография с тензиометрией малого круга кровообращения, с последующим проведением внутрисосудистого тромболитика и катетерной фрагментацией тромбов. Средний возраст больных составил  $57,7 \pm 1,1$  года. Отмечено небольшое преобладание распространенности заболевания по гендерному признаку у лиц женского пола: 259 (53,9%) случаев против 221 случая (46,1%) у мужчин. Среди выявленных факторов основной причиной ТЭЛА явился тромбоз глубоких вен нижних конечностей – 337 (70,2%) случаев, остальные 143 случая (29,8%) ассоциированы с приемом оральных контрацептивов, наследственно-обусловленными генетически детерминированными тромбофилиями, онкологическими заболеваниями, перенесенной травмой нижних конечностей и операциями на органах малого таза. При выписке всем пациентам рекомендовано динамическое наблюдение кардиолога, терапевта по месту жительства; выполнение ЭхоКГ через 6 мес после операции с целью контроля ДЛА и состояния правых отделов сердца с определением дальнейшей тактики ведения. Также пациентам при выписке рекомендовали продолжить антикоагулянтную терапию, контроль и длительность приема которой

должны осуществляться лечащим врачом по месту жительства. Как следует из доступных для анализа данных, антикоагулянтную терапию после выписки из стационара получили 147 (52,5%) пациентов. Большинство принимали варфарин и современные оральные антикоагулянты (97 и 50 пациентов соответственно).

Из всех пациентов ( $n=480$ ) число больных с подтвержденными типичными признаками ХТЭЛГ, по данным различных методов исследования, включая ЭхоКГ, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию (V/Q сцинтиграфия) легких, показатели КПОС и легочной КТ-ангиографии, составило 52 (10,8%). Из 52 выявленных пациентов с признаками ЛГ лишь пятеро направлены в НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения с учетом клинической картины ХТЭЛГ и полученных данных ЭхоКГ, а также возможности хирургического лечения – ЛЭЭ.

Средние сроки от манифестации заболевания до постановки окончательного диагноза составляют от 12 до 36 мес. В первые 3 мес после перенесенной острой ТЭЛА симптомы ХТЭЛГ манифестировали у 14 (2,9%) пациентов, от 3 до 6 мес – у 14 (2,9%), от 6 до 12 мес – у 24 (5%). Чаще всего пациентов беспокоили общая слабость, бессилие, одышка при незначительной физической нагрузке и боль в области сердца. Синкопальные состояния, кровохарканье и признаки правожелудочковой недостаточности в виде периферических отеков обычно появлялись на заключительной стадии заболевания или в IV ФК по ВОЗ.

Всем пациентам при каждом амбулаторном посещении необходима тщательная оценка клинического статуса, функционального класса ХСН. Незаменимым инструментом неинвазивной оценки давления в легочной артерии и состояния правого желудочка остается ЭхоКГ [3, 6]. Оценка параметров, таких как размеры и фракция выброса правого желудочка, систолическое ДЛА, площадь правого предсердия, TAPSE и др., в зависимости от клинического состояния должны измеряться 1–2 раза в год, в случае назначения ЛАГ-специфической терапии необходим контроль через 3–6 мес. Важным в диагностике осложнений и лечении заболевания является контроль лабораторных показателей: общий анализ крови, биохимический анализ крови (ферменты печени, уровень креатинина и мочевины).

Пациенты с неоперабельной (а также с рецидивирующей/персистирующей после ЛЭЭ) ХТЭЛГ должны получать медикаментозную терапию, направленную на уменьшение проявлений хронической сердечной недостаточности, и ЛАГ-специфические препараты с доказанным благоприятным профилем эффективности и безопасности при ХТЭЛГ [12]. Назначение и прием ЛАГ-специфической терапии в амбулаторных условиях зачастую не проводятся либо ограничены ввиду высокой стоимости лечения. Возможность выполнения ЛЭЭ определялась совокупностью факторов – возраст пациента, давность перенесенной ТЭЛА, объем и топика поражения легочного русла, функциональное состояние печени и почек, тяжесть сопутствующей патологии.

Экстраполируя данные зарубежных клиник о заболеваемости ТЭЛА, а также о летальности от ТЭЛА и заболеваемости ХТЭЛГ [1] среди выживших после перенесенной острой ТЭЛА пациентов (от 0,4 до 14,7%) на популяцию Новосибирской области, можно предположить, что пациентов с острой ТЭЛА и ХТЭЛГ должно быть гораздо больше.

Также проанализирована летальность пациентов, перенесших острую ТЭЛА, за период с момента их выписки из стационара до декабря 2018 г. Общая летальность составила 94 случая (19,6%). Среди причин летальности: онкологиче-

#### Летальность пациентов ( $n=94$ ), перенесших острую ТЭЛА (с момента выписки до декабря 2018 г.)

Срок	Показатель летальности, $n$ (%)
До 12 мес	2 (2,1)
12–24 мес	35 (37,2)
24–36 мес	39 (41,5)
36–48 мес	17 (18,1)
>48 мес	1 (1,1)

ские заболевания – 14 (14,8%; 4 года), острая сердечная недостаточность – 34 (36,2%; 3 года), при этом рецидив ТЭЛА отмечался у 12 (12,8%) пациентов, декомпенсация хронической сердечной недостаточности выявлена у 32 (34,1%) пациентов (срок развития 2 года), еще у 2 (2,1%) пациентов развилось ОНМК по геморрагическому типу.

В таблице показана летальность пациентов, перенесших острую ТЭЛА, и ее распределение по годам с момента выписки до декабря 2018 г.

В результате проведенного анализа базы данных в 92 случаях отсутствует информация по follow-up ввиду недоступности контактной информации пациентов. После стационарного лечения, как правило, пациенты выпадают из поля зрения лечащих докторов и возвращаются в поликлиники по месту жительства. К сожалению, мало кто из врачей первичного звена знаком с проблемой ЛГ, а портрет пациента с ХТЭЛГ настолько схож с клиническими проявлениями целого ряда заболеваний, что эти пациенты достаточно долго вынуждены посещать разных специалистов (терапевты, кардиологи, ревматологи, кардиохирурги), пока не будет выставлен окончательный диагноз. Средняя продолжительность жизни пациентов с ХТЭЛГ без лечения составляет около 6,8 года [17]. С другой стороны, такие проблемы, как поздняя обращаемость за медицинской помощью, низкая приверженность и неадекватно проводимая антикоагулянтная терапия, отсутствие логистики между медицинскими учреждениями отдаленных районов со специализированным центром, в котором проводится полное дообследование и окончательная верификация тяжелой патологии с определением дальнейшей тактики лечения, также вносят значительный вклад в целостность картины ХТЭЛГ в регионе.

Таким образом, на основании представленных выше данных можно сделать вывод, что ХТЭЛГ уже не является таким редким осложнением острой ТЭЛА, как считалось ранее [4]. За последние годы достигнут значительный успех в диагностике и лечении данной патологии [16], и, несомненно, своевременное проведение ТЭЭ, БАЛА, а также назначение эффективных ЛАГ-специфических лекарственных препаратов позволят решать клинические задачи наилучшим образом [12]. Однако ряд проблем, а также отсутствие точных данных о распространенности и заболеваемости ХТЭЛГ в нашей стране (не существует единого регистра пациентов с ЛГ, в частности ХТЭЛГ) затрудняют четкое представление о проблеме ХТЭЛГ в регионе. Очевидно одно – что она определяется активностью экспертных центров, которые занимаются поиском пациентов. Создание и присоединение к работе новых экспертных центров позволит улучшить диспансерно-динамическое наблюдение пациентов с перенесенной острой ТЭЛА в анамнезе, раннюю диагностику ХТЭЛГ, обеспечить регистрацию пациентов и их наблюдение [16].

Территория Новосибирской области достаточно обширна, а популяция в 2,8 млн человек [18] подразумевает большее количество пациентов с ХТЭЛГ, чем имеется по

данным Центра ЛГ. Наблюдения, проведенные за последние 4 года, позволили оценить «брешь» в пути пациента с момента выписки из стационара по поводу перенесенной острой ТЭЛА до установки диагноза ХТЭЛГ. Данные наблюдения пока не являются исследованием, однако позволяют сформулировать некоторые цели для совершенствования паттернов ведения пациентов на амбулаторном и госпитальном этапе в будущем.

По мнению экспертов Центра ЛГ, осведомленность врачей всех звеньев (поликлинического и госпитального), осторожность населения, недостаточный уровень диагностики, а также отсутствие диспансерно-динамического наблюдения пациентов, перенесших острую ТЭЛА, – вот, пожалуй, те немногие основные причины сложившейся ситуации.

Несмотря на то что ХТЭЛГ является единственной излечимой формой ЛГ (ЛЭЭ) [12], а наличие всех потенциальных возможностей терапии (медикаментозной, трансплантации легких, БАЛА, радиочастотной денервации легочной артерии) позволяет значительно улучшить переносимость физической нагрузки и улучшить ФК по ВОЗ, ХТЭЛГ по-прежнему остается актуальной проблемой для государственного здравоохранения. Многим пациентам необходима пожизненная дорогостоящая патогенетическая терапия. Основным предназначением амбулаторного наблюдения является достижение заданных значений параметров физикального, лабораторного и инструментального обследования с целью предотвращения прогрессирования патологического процесса и развития декомпенсации, повышения качества и увеличения продолжительности жизни, а также диагностика заболевания на ранних стадиях [19].

Задачи, стоящие перед нами на ближайшее время, – это прежде всего сокращение промежутка времени от появле-

ния первых симптомов до постановки окончательного диагноза, а также сокращение срока от момента постановки окончательного диагноза до лечения (ТЭЭ, БАЛА, лекарственная терапия).

Не менее важной задачей является ведение регистров пациентов, страдающих ХТЭЛГ. Данные по ХТЭЛГ собираются лишь немногими субъектами СФО (Алтайский край, Томская, Кемеровская, Новосибирская области) в факультативной форме.

Несомненно, от уровня знаний и навыков специалистов Центра ЛГ, уровня знаний и опыта врачей городов, областей и краев зависит качество оказываемой помощи пациентам.

## Заключение

Наш опыт лечения и наблюдения пациентов с ХТЭЛГ, а также результаты проведенного наблюдения пациентов после ТЭЛА говорят о наличии ряда нерешенных проблем в данной области кардиологии. Сохраняется довольно поздняя обращаемость пациентов с ХТЭЛГ за медицинской помощью, в том числе с установленными в анамнезе эпизодами ТЭЛА, не говоря уже о пациентах с беспричинной одышкой. Мы отметили низкую приверженность антикоагулянтной терапии и наблюдению пациентов у специалистов по месту жительства, в том числе после проведенного хирургического лечения.

**Конфликт интересов:** публикация при поддержке АО «Байер». Компания Bayer поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации. Финансовая поддержка авторов за процесс/результат написания публикации не осуществлялась.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014;35:3033-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283
2. Yu Y, Yang L, Zhang Y, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with diagnosis of pulmonary embolism for the first time in real world. *Clin Respir J*. 2018;12:2551-8. doi: 10.1111/crj.12955
3. 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). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. doi: 10.1183/13993003.51032-2015
4. Zhang M, Wang N, Zhai Z, Zhang M, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):4751-63. doi: 10.21037/jtd.2018.07.106
5. Pengo V, Lensing A, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-64. doi:10.1056/nejmoa032274
6. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Монография. М.: Практика, 2015. С. 563-606 [Сhazova IE, Martynuk TV. *Legoch-naya gipertenziya: Monografiya* [Pulmonary Hypertension: Monograph]. Moscow: Praktika, 2015. P. 563-606 (In Russ.)].
7. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Моисеева О.М. и др. Легочная гипертензия: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 386-406 [Avdeev SN, Tsareva NA, Moiseeva OM, et al. *Legoch-naya gipertenziya: Rukovodstvo dlya vrachej* [Pulmonary Hypertension: A Guide for Doctors]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. P. 386-406 (In Russ.)].
8. Albani S, Biondi F, Stolfo D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): what do we know about it? A comprehensive review of the literature. *J Cardiovasc Med*. 2019. doi: 10.2459/JCM.0000000000000774
9. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(2):325-31. doi: 10.1183/09031936.00087608
10. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Биохимический путь оксида азота в терапии легочной артериальной гипертензии и результаты исследования RESPITE. *Системные гипертензии*. 2018;15(2):72-6 [Shmalc AA, Gorbachevskij SV. The biochemical pathway of nitric oxide in the treatment of pulmonary arterial hypertension and the results of the RESPITE study. *Sistemnye Gipertenzii*. 2018;15(2):72-6 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-082X\_15.2.72-76
11. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, et al. Prognoses of Primary Pulmonary Hypertension and Chronic Majorvessel Thromboembolic Pulmonary Hypertension Determined from Cumulative Survival Curves. *Intern Med*. 1999;38:543-6. doi: 10.2169/internalmedicine.38.543
12. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, РМОАГ. Клинические рекомендации, «Хроническая тромбоемболическая легочная гипертензия», 2016 г. КР159. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137> (доступно по состоянию на 24.02.2019) [Rossijskoe medicinskoe obshchestvo po arterial'noj gipertenzii, RMOAG. *Klinicheskie rekomendacii, "Hronicheskaya tromboembolicheskaya legoch-naya gipertenziya"* [Russian Medical Society for Arterial Hypertension, RIAG. Clinical guidelines, "Chronic thromboembolic pulmonary hypertension"]. 2016. KR159. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137> (Accessed 24.02.2019) (In Russ.)].

13. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *ACC Curr J Rev.* 2002; 11(6):19. doi: 10.1016/s1062-1458(02)00905-4
14. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология.* 2016;26(1):85-91 [Shmal'ts AA, Gorbachevskiy SV. Riociguat and sildenafil for pulmonary hypertension: similarity and difference. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology.* 2016;26(1):85-91 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91
15. Мершин К.В., Мартынюк Т.В. Место медикаментозной терапии в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2014;(1):113-8 [Mershin KV, Martynyuk TV. Place of drug therapy in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Evrazijskij Kardiologicheskij Zhurnal.* 2014;(1):113-8 (In Russ.)].
16. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. и др. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив.* 2019;91(1):25-31 [Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV, et al. Pulmonary arterial hypertension in Russia: National registry 6 years surveillance. *Therapeutic Archive.* 2019;91(1):25-31 (In Russ.)].
17. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801915. doi: 10.1183/13993003.01915-2018
18. Данные сайта «Официальный сайт полномочного представителя Президента России в Сибирском федеральном округе». Доступно по ссылке: <http://sfo.gov.ru/okrug/> (доступ по состоянию на 21.02.2019) [Site data "The official site of the plenipotentiary of the President of Russia in the Siberian Federal District". Available from: <http://sfo.gov.ru/okrug> (Accessed 21.02.2019) (In Russ.)].
19. Черепанова Н.А., Дупляков Д.В., Кузьмин В.П., Бухарева О.Н., Суслина Е.А. Опыт амбулаторной работы центра легочной гипертензии в самарской области. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(1):108-13 [Cherepanova NA, Duplyakov DV, Kuzmin VP, Bukhareva ON, Suslina EA. Experience of outpatient center for pulmonary hypertension in the samara region. *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevanii = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(1):108-13 (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-108-113

Поступила 29.03.2019