

На правах рукописи

ХОТИНСКИЙ АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В
ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва-2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кузнецов Максим Робертович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Варданян Аршак Варданович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городской клинической больницы им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, отделение сосудистой хирургии №38, врач-хирург

Доктор медицинских наук, профессор

Петриков Алексей Сергеевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Алтайский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской хирургии им. И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом ДПО, врач-сердечно-сосудистый хирург

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «___»_____ 2021 года в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___»_____ 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Одной из основных проблем современной хирургии считается развитие венозных тромбоэмболических осложнений (Кириенко А.И. с соавт., 2015; Варданын А.В. с соавт., 2017), которые нивелируют эффективность выполняемых хирургических операций. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 80 тысяч заболеваний, к которым относится тромбоз глубоких (ТГВ) и подкожных вен и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА), и оказывающие чрезвычайно высокое влияние на здоровье людей (А.И. Кириенко с соавт., 2015)

Наиболее опасным при поражении глубоких вен является тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей, частота которого увеличивается с возрастом в несколько раз и достигает 200 случаев на 100 тыс. в год. Легочная эмболия регистрируется ежегодно с частотой 35–40 случаев на 100 тыс. человек. При тромбозе вен нижних конечностей непосредственная угроза жизни связана с ТЭЛА. Даже в случаях своевременного выявления ТГВ от легочной эмболии умирает 6% пациентов, в то время как частота ТЭЛА может быть и выше, поскольку не всегда диагноз ТГВ ставится своевременно из-за нечеткой клинической картины заболевания. В таких случаях ТЭЛА может быть первым проявлением ВТЭО и даже благополучный исход острого периода не означает, что проблема будет решена. После тромбоза глубоких вен формируется посттромботическая болезнь нижних конечностей (Петриков А.С. с соавт., 2019) или хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Если в первом случае возникает глубокая дезорганизация работы венозной системы нижних конечностей с высокой вероятностью развития трофических язв и рецидива венозного тромбоза, то в случае с ХТЭЛГ формируется правожелудочковая недостаточность, напрямую связанная с массивностью закупорки легочного русла (Konstantinides C.V. et al., 2014). Тяжелая ХТЭЛГ в течение 5 лет приводит к смерти 10–15% больных, перенесших массивную ТЭЛА. Однако в настоящее время отсутствуют четкие критерии, которые могут убедительно свидетельствовать о степени развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА, а имеющиеся данные, встречающиеся в отечественных и зарубежных источниках, достаточно размыты и неконкретны.

Степень разработанности темы исследования

Существует два принципиально различных варианта исхода тромбоэмболии легочных артерий – полное лизирование тромбов и стойкая персистирующая окклюзия (Michaličková D. et al., 2020; Pöhler G.H. et al., 2020). Полное выздоровление больных наступает только в тех случаях, когда происходит дезобструкция легочного русла либо путем эмболэктомии, либо под влиянием фибринолитической и антикоагулянтной терапии. Также иногда происходит

спонтанное восстановление проходимости легочных артерий, что сопровождается нормализацией гемодинамики малого круга кровообращения. Если тромбоэмболы не лизируются, то формируется персистирующая окклюзия (полная или частичная стеноз) артерий, которая может приводить к хронической легочной гипертензии.

О переходе заболевания в хроническую стадию можно говорить при сохранении постэмболических изменений в легочном артериальном русле через 3 месяца с момента эмболии. Вероятность нормализации легочного кровообращения и функции правого отдела сердца в последующие сроки минимальна. Среди всех причин хронического легочного сердца на долю тромбоэмболии приходится 4 -10% случаев (Koudstaal T. et al., 2020).

Наблюдения показывают, что хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) развивается у 15% больных, перенесших тромбоэмболию крупных легочных артерий (Yang Y.L. et al., 2020). Прогноз у данного контингента больных крайне неблагоприятный. При персистирующей окклюзии легочного ствола и его главных ветвей продолжительность жизни, как правило, не превышает 3-4 лет. Очень часто от прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности умирают люди молодого и среднего возраста, неотягощенные до развития тромбоэмболии никакими другими заболеваниями. Однако в настоящее время отсутствуют четкие критерии, которые могут убедительно свидетельствовать о степени развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА, а имеющиеся данные, встречающиеся в отечественных и зарубежных источниках, достаточно размыты и неконкретны.

Цель исследования

Определить предикторы развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в хирургической практике.

Задачи исследования

- 1 Оценить роль различных сопутствующих заболеваний и длительности тромботического процесса в генезе развития ХТЭЛГ.
- 2 Определить связь локализации тромбов в нижних конечностях с возможным формированием после перенесенной тромбоэмболии легочных артерий хронической ХТЭЛГ.
- 3 Выявить роль и вид тромболитической и антикоагулянтной терапии, влияющих на предотвращение развития ХТЭЛГ.
- 4 Оценить значение показателей статической и динамической эхокардиографии в качестве предикторов развития хронической легочной гипертензии.
- 5 Разработать клинко-инструментальный алгоритм выявления вероятного развития ХТЭЛГ.

Научная новизна

Оценены риски развития ХТЭЛГ в зависимости от той или иной сопутствующей патологии. Показано, что артериальная гипертензия 3-й степени и постинфарктный кардиосклероз могут влиять на развитие ХТЭЛГ. Доказано, что одним из важных факторов риска развития ХТЭЛГ является длительность тромбогенного анамнеза – длительность заболевания (с момента появления первых признаков тромбоза нижних конечностей) более 10 суток является крайне неблагоприятным признаком. Представлены доказательства того, что дистальная локализация тромбов в нижних конечностях является благоприятным фактором в плане не развития ХТЭЛГ, в то время как тромбоз поверхностной бедренной вены представляет собой крайне неблагоприятный прогностический признак.

Теоретическая и практическая значимость работы

Для уменьшения вероятности развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА предпочтительно применять для тромболитической терапии фибриннеспецифические препараты (Урокиназу или Стрептокиназу), а при использовании тканевых активаторов плазминогена (Актилизе и Тромбофлюкса) чаще формируется ХТЭЛГ. Среди антикоагулянтов следует отдавать предпочтение Ривароксбану по сравнению с антагонистом витамина К (Варфарином), что также ассоциируется с меньшим процентом развития хронической постэмболической легочной гипертензии. Высокая легочная гипертензия при ТЭЛА и регургитация трикуспидального клапана 3-й степени являются важными предикторами развития ХТЭЛГ в отдаленном периоде. Напротив, снижение давления в легочной артерии и трикуспидальной регургитации при лечении в стационаре с достижением нормальных или субнормальных значений, с гемодинамическим индексом 1,35 ед. и выше представляется благоприятным прогностическим фактором в плане не развития ХТЭЛГ.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку факторов риска формирования хронической тромбозэмболической легочной гипертензии. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне поперечного исследования с использованием клинических, инструментальных и статистических методов исследования.

Обработку данных производили с применением программы Statistica 12.0, StatSoft, Inc. Для проверки нормальности распределения в совокупности был использован тест Шапиро–Уилка. Сравнение количественных показателей из совокупностей с нормальным распределением выполняли с помощью *t*-теста

Стьюдента для двух зависимых и независимых выборок. Количественные данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$).

При отличном от нормального распределения данных для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных для двух независимых групп применяли U-критерий Манна–Уитни. Различия между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Для оценки значимости различий между выявленным в результате исследования количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы использовался критерий хи-квадрат.

Основные положения, выносимые на защиту

1 Риск развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии после перенесенной тромбоэмболии легочных артерий зависит от таких сопутствующих заболеваний, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет и постинфарктный кардиосклероз.

2 Дистальная локализация в нижних конечностях является благоприятным фактором при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, тогда как тромбоз поверхностной бедренной вены – крайне неблагоприятным прогностическим признаком.

3 Для уменьшения вероятности развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА предпочтительно использовать для тромболитической терапии фибриннеспецифичные тромболитические препараты: Урокиназу или Стрептокиназу. Применение тканевых активаторов плазминогена (Актилизе и Тромбофлюкса) способствует формированию ХТЭЛГ.

4 Среди антикоагулянтов следует отдавать предпочтение Ривароксабану по сравнению с Варфарином, что также ассоциируется с меньшим процентом развития хронической легочной гипертензии

5 Высокая легочная гипертензия (более 55 мм рт. ст.) при ТЭЛА и регургитация трикуспидального клапана 3-й степени являются важными предикторами развития ХТЭЛГ.

6 Прогностический алгоритм, основанный на положительном и отрицательном влиянии различных факторов, представляется высокочувствительным (93%,) и специфичным (76%), а также может использоваться для прогнозирования развития ХТЭЛГ после перенесенной острой ТЭЛА.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность представленных результатов обеспечена использованием адекватных современных методик сбора и обработки информации, точных

методов многомерного статистического анализа, позволяющих осуществить коррекцию оцениваемых параметров и вносить поправки на действие влияющих факторов в их многообразии.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается достаточным количеством обследуемых, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на: V Научно-практической конференции «Возможности диагностики и лечения заболеваний сосудов – современный взгляд и шаг в будущее» (Нижний Новгород, 2015); XII Съезде хирургов России (Ростов-на-Дону, 2015); XXI Съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2015); XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2016); XXII Съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2016); European Society for Vascular Surgery (ESVS) 32th Annual Meeting, Valencia, Spain, 25–28 September 2018.

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-клинической конференции кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и коллектива сотрудников хирургических отделений ГБУЗ ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова и ГБУЗ ГKB № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ (протокол № 1 от «08» октября 2020 года).

Личный вклад автора

Автор лично проанализировал существующие источники литературы по теме исследования, участвовал в разработке цели и задач, проведении теоретического анализа, исследованиях, обобщении полученных результатов, обосновании выводов, подготовке публикаций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 14.01.17 – хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3, 4 паспорта хирургия.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Результаты работы внедрены в повседневную практику хирургических отделений ГБУЗ Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – к.м.н. Свет А.В.),

ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – к.м.н., Папышева О.В.

Материалы диссертации используются в преподавательской практике при проведении занятий со студентами, интернами и ординаторами на кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ, из них 4 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 123 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 16 работ отечественных и 129 – зарубежных публикаций. Иллюстративный материал представлен 33 рисунками, 7 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова (главный врач – к.м.н., Свет А.В.) г. Москвы на кафедре факультетской хирургии № 1 (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН А.В. Сажин) ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова с 2013 по 2017 гг.

В исследование был включен 281 пациент. При этом 210 из них поступили в клинику с диагнозом субмассивной и массивной ТЭЛА. Кроме этого, в отдельном исследовании участвовал 71 больной, перенесший илеофemorальный флеботромбоз, в котором анализировалась степень реканализации глубоких вен в зависимости от вида антикоагулянтной терапии и вторичной профилактики ВТЭО. Наблюдение за пациентами, участвовавшими в отдельном исследовании, проводилось в течение одного года. Клиническое и инструментальное обследование у них выполнялось через 10 суток, 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Пациенты, поступившие с клиникой ТЭЛА, в дальнейшем были вызваны в сроки от 1 до 3 лет после первичной госпитализации для контрольного обследования. В зависимости от того, была или нет выявлена у них на тот момент ХТЭЛГ, пациенты были разделены на две группы: 1-я группа была представлена 45 пациентами, у которых при контрольном обследовании были выявлены признаки ЛГ; во 2-ю группу вошли 165 больных без признаков ХТЭЛГ.

Возраст и половые характеристики представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Пол и возраст больных с ТЭЛА

Группы больных (n = 210)	Пол				Возраст (в годах)	
	Мужчины		Женщины		Мужчины	Женщины
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)		
1-я (ХТЭЛГ)	26	57,78	19	42,22	50,12 $\pm$ 11,74	52,75 $\pm$ 13,40
2-я (без ХТЭЛГ)	93	56,36	72	43,64	49,87 $\pm$ 10,65	53,55 $\pm$ 11,77
Всего	119	56,67	91	43,33	51,12 $\pm$ 12,44	53,41 $\pm$ 10,11

Среди сопутствующих заболеваний, имеющих у пациентов при первичном поступлении в стационар с диагнозом ТЭЛА, была проведена оценка возможности каждого из них внести свой вклад в развитие ХТЭЛГ. В первую очередь были проанализированы те сопутствующие заболевания, которые, согласно данным литературы, могли влиять на формирование ХТЭЛГ. В частности, была проанализирована частота операций в анамнезе на органах брюшной полости. В 1-й группе она были выполнены у 6 (13,33%) больных (2 холецистэктомии, 2 аппендэктомии, 1 ушивание прободной язвы 12-перстной кишки и 1 резекция желудка по поводу язвенной болезни). Во 2-й группе оперативные вмешательства в прошлом осуществлялись у 17 (10,30%) пациентов (5 аппендэктомий, 6 холецистэктомий, 2 ушивание прободной язвы 12-перстной кишки, 1 по поводу проникающего в брюшную полость ножевого ранения, 2 по поводу спаечной кишечной непроходимости после аппендэктомии и 1 по поводу заворота сигмовидной кишки). Согласно данным литературы, перенесенная в анамнезе спленэктомия может являться одним из факторов, способствующих развитию ХТЭЛГ, в связи с развивающимся тромбоцитозом, однако ни у одного больного обеих групп данная операция в анамнезе не выполнялась.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1 Пациенты, перенесшие субмассивную или массивную ТЭЛА.
- 2 Пациенты, имеющие острый тромбоз в системе нижней полой вены.
- 3 Пациенты, получавшие в острый период тромболитическую и/или антикоагулянтную терапию и, в дальнейшем, вторичную антикоагулянтную тромбопрофилактику.
- 4 Пациенты, соблюдающие назначенный режим вторичной антикоагулянтной тромбопрофилактики.

В проведенном исследовании применялись следующие методы обследования больных: анамнестический, клинический, лабораторный, инструментальный, статистический.

Из инструментальных методов диагностики использовали ультразвуковое ангиосканирование и ЭХО-КГ соответственно на аппаратах HD 11 фирмы Philips (Германия) и Vivid E90 фирмы General Electric (США).

Для выполнения рентгенконтрастной ангиографии использовалась установка Axiom Arti фирмы Siemens (Германия) с применением цифровой субтракционной техники обработки изображения.

Для неинвазивного ангиографического обследования в качестве методики, альтернативной прямой артериографии, использовали мультиспиральную компьютерную томоангиографию. Исследование проводилось на аппарате Aquilion Prime фирмы Toshiba (Япония). Анализ полученных данных осуществлялся также с применением 3D-реконструкции.

Для оценки состояния легочного кровотока и пульмонарного резерва на микроциркуляторном уровне использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -макротех «Диамед» (Россия), ТСК-8 (Франция); микросферы: ТСК-5 (Франция). Обработку данных производили с применением программ Statistica 12.0, StatSoft, Inc.

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне поперечного исследования с использованием клинических, инструментальных и статистических методов исследования.

Гипертонической болезнью страдали 37 (82,22%) пациентов 1-й и 132 (80,00%) 2-й группы. При этом 1-я степень заболевания в 1-й группе встречалась в 10 (27,03%), 2-я – в 12 (32,43%), 3-я – в 15 (40,54%) случаях. Во 2-й группе 1-я степень гипертонической болезни была выявлена у 49 (37,12%), 2-я – у 52 (39,39%), 3-я – у 31 (23,48%) больного.

Сахарный диабет 2-го типа встречался у 6 (13,33%) больных 1-й и у 15 (9,09%) 2-й группы. Во всех случаях он был компенсирован.

Различными формами ишемической болезни сердца страдали 9 (20,00%) пациентов 1-й и 31 (18,79%) 2-й группы. Инфаркт миокарда перенесли в прошлом 6 (13,33%) больных 1-й и 7 (4,24%) 2-й группы.

Фибрилляцией предсердий страдали 4 (8,89%) пациента 1-й и 8 (4,85%) 2-й группы.

При первичном поступлении у всех больных состояние оценивалось как «тяжелое», в связи с наличием, как уже говорилось выше, массивной или субмассивной ТЭЛА и не имело достоверных отличий в группах.

Инфарктная пневмония наблюдалась в 38 (84,44%) случаях 1-й и 136 (82,42%) 2-й группы.

В качестве хирургической профилактики рецидива ТЭЛА 3 (6,67%) пациентам 1-й и 6 (3,64%) больным 2-й группы был установлен противоэмболический кава-фильтр.

Количество беременностей (до момента выявления ТЭЛА) в 1-й группе составило от 0 до 5 (в среднем $2,13 \pm 0,41$), родов (до момента выявления ТЭЛА) от 0 до 3 (в среднем $1,74 \pm 0,14$). Во 2-й группе беременность наблюдалась от 0 до 6 (в среднем $2,68 \pm 0,55$), роды – от 0 до 4 (в среднем $1,98 \pm 0,25$).

Травматологический анамнез (перелом лодыжки, сильные ушибы, повреждение связочного аппарата нижних конечностей) имелся у 12 (26,67%) пациентов 1-й и 41 (24,85%) 2-й группы. Ни у одного из пациентов не было в анамнезе более тяжелых травм.

Онкологический анамнез был выявлен у 4 (8,89%) больных 1-й и 10 (6,06%) 2-й группы. Среди них был рак молочной железы и толстой кишки. Однако на момент исследования у всех у них прошло более 5 лет после постановки онкологического диагноза, комплексного курса лечения и они были сняты с учета в онкодиспансере. Пациентов с активным раком на момент первичного поступления в хирургическое отделение с ТЭЛА не были включены в исследование.

Некоторым больным удалось провести исследование на врожденную тромбофилию. В 1-й группе данное обследование проводилось у 21 (46,67%) пациента, во 2-й – у 73 (44,24%). Ни в одном случае не было выявлено тромбофилий, таких как дефицит антитромбина, протеина С, резистентность фактора Va к активированному протеину С, мутация фактора V (Лейден), мутация протромбина (20210A), патология метаболизма метионина – (гомоцистинурия, гипергомоцистеинемия). У 4 (8,89%) человек из 1-й группы были обнаружены гетерозиготные тромбофилии: полиморфизм фактора XIII (Val34Leu) и повышенный уровень активированного тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ). Эти же гетерозиготные тромбофилии были выявлены у 5 (3,03%) пациентов 2-й группы. В этой же группе были обнаружены и другие гетерозиготные тромбофилии: у 3 (1,82%) высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАИ-1), у 4 (2,42%) – дефицит тканевого активатора плазминогена (t-РА), у 2 (1,21%) – снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) и у 3 (1,82%) – снижение уровня витамин К-зависимого белка Z и Z-зависимого ингибитора. В общей сложности во 2-й группе гетерозиготные тромбофилии были выявлены у 17 (10,30%) больных. У всех остальных пациентов обеих групп признаков тромбофилии обнаружено не было.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди сопутствующих заболеваний была проведена оценка возможности каждого из них внести свой вклад в развитие ХТЭЛГ.

Для выявления прогностических факторов развития ХТЭЛГ были проанализированы взаимосвязи различных показателей. В частности, оценивали возраст больных, длительность заболевания, эмболоопасность тромба, локализацию тромбоза, варианты тромболитической и антикоагулянтной терапии, наличие тех или иных сопутствующих заболеваний и тромбофилии, различные гемодинамические показатели эхокардиографии, степень поражения легочного русла, определяемое посредством МСКТ-ангиографии и сцинтиграфии.

В общей сложности было проанализировано 99 параметров с учетом их возможного влияния на развитие ХТЛГ после перенесенной ТЭЛА.

По окончании математического анализа был выявлен ряд факторов, достоверно влияющих на формирование ХТЭЛГ.

Одним из таких факторов можно считать длительность заболевания, а именно сроки от начала возникновения тромбоза до ТЭЛА (рисунок 1).

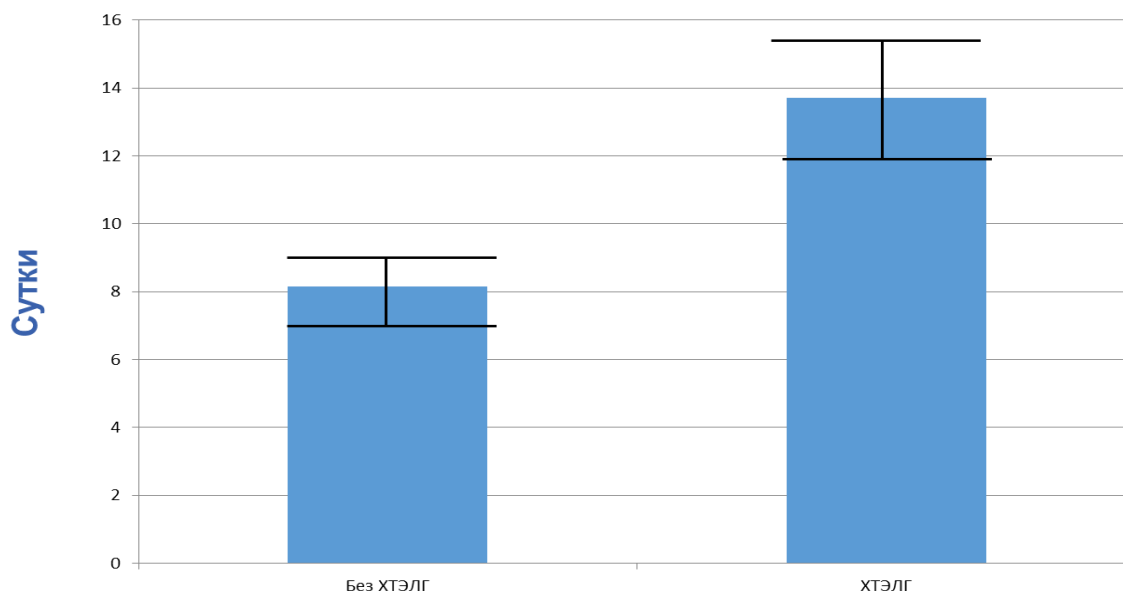


Рисунок 1 – Риск развития ХТЭЛГ в зависимости от длительности заболевания ОВТ

Данное исследование показало, что пациенты, у которых в процессе наблюдения не развилась ХТЭЛГ, давность развития тромботических масс в венах нижних конечностей составила (8,16+1,13) суток, в то время как у больных с ХТЭЛГ – (13,70+2,05) суток ($p = 0,015$).

Вторым фактором, имеющим отношение к развитию или не развитию ХТЭЛГ, явился уровень тромба в нижних конечностях (рисунок 2).

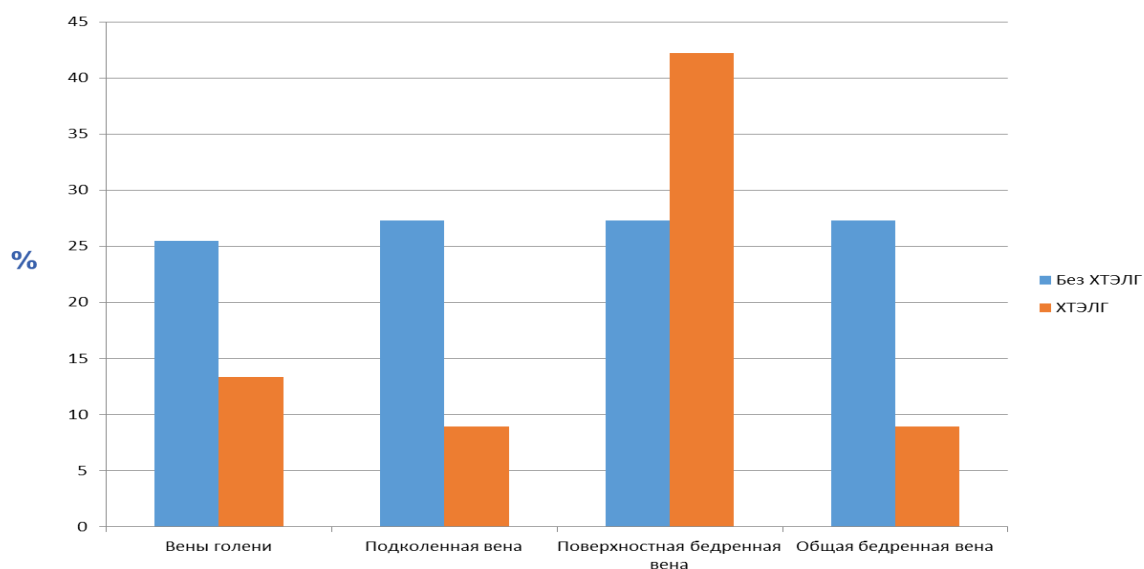


Рисунок 2 – Риск развития ХТЭЛГ в зависимости от локализации тромба в глубоких венах нижних конечностей

Более благоприятной оказалась дистальная локализация тромба: в венах голени у пациентов без ХТЭЛГ она встречалась почти в 2 раза чаще (25,45 против 13,33%) и в подколенной вене (27,27 и 8,89% соответственно).

Наиболее неблагоприятная локализация тромба была определена на уровне поверхностной бедренной вены – 42,22% у пациентов с ХТЭЛГ и 27,27% – у больных без ХТЭЛГ.

Локализация тромба в общей бедренной вене является благоприятным фактором, способствующим более редкому развитию ЛГ. Так, у пациентов без ХТЭЛГ данная локализация встречалась в 27,27% случаев, по сравнению с больными ХТЭЛГ (8,89% случаев).

Значимым фактором не развития ХТЭЛГ после ТЭЛА явилась проводимая тромболитическая терапия. И, если сам факт ее проведения у пациентов, поступивших в стационар, достоверно не влиял на развитие хронической легочной гипертензии (она проводилась в 46,67 и 41,82% случаев соответственно в группе пациентов с и без ХТЭЛГ), то выбор препарата, которым она выполнялась существенно повлиял на результаты лечения.

Так, Алтеплаза в группе с ХТЭЛГ применялась в 15,56% по сравнению с 5,45% у пациентов без хронической ЛГ, Урокиназа соответственно в 4,4 и 16,3%, Стрептокиназа в 6,67 и 12,73% и Стрептокиназа в виде препарата Тромбофлюкс – в 13,33 и 3,64%.

Полученные нами данные соответствовали тому, что фибринспецифичная альтеплаза при тромболитической терапии ТЭЛА оказалась менее эффективна по сравнению с фибриннеспецифичными препаратами (Стрептокиназой и Урокиназой).

Таким образом, нами показано, что адекватно проводимая тромболитическая терапия благоприятно сказывается на результатах лечения пациентов с ТЭЛА в виде снижения риска развития в дальнейшем ХТЭЛГ (рисунок 3).

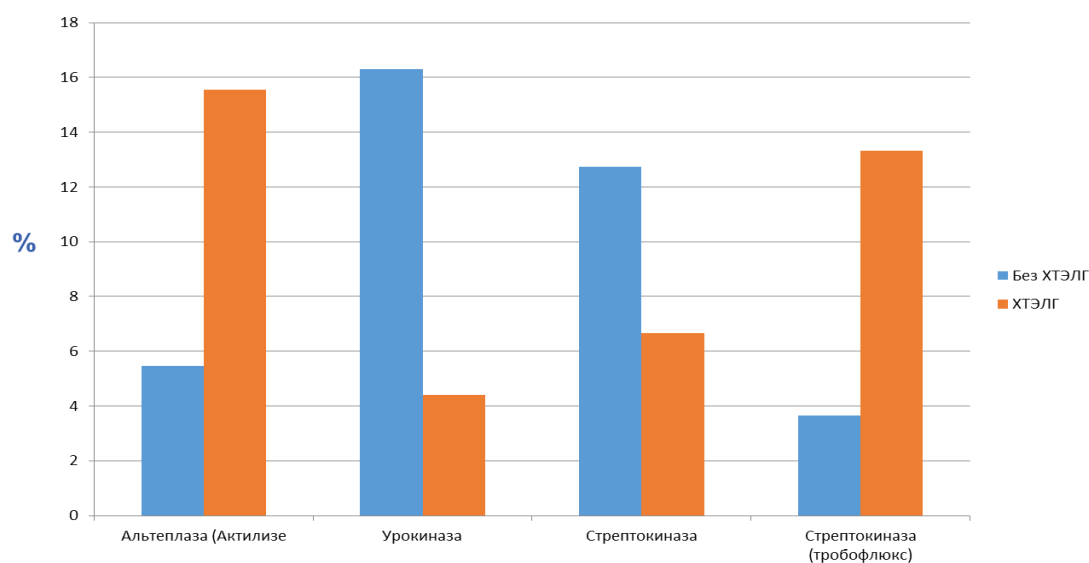


Рисунок 3 – Исход острой ТЭЛА в зависимости от применения различных тромболитических препаратов

Следующим важным показателем, имеющим отношение к развитию ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА, следует считать вид назначаемой антикоагулянтной терапии. В подавляющем числе случаев назначение короткого курса гепаринотерапии (нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины) с переходом на Варфарин не способствовал уменьшению ЛГ в отдаленном периоде, в то время как прием Ривароксабана положительно влиял на ее снижение. Так, в группе пациентов с ХТЭЛГ Варфарин применялся в 91,11±7,25%, а у пациентов, у которых ХТЭЛГ не развилась, – только в 5,09±1,66%, Ривароксабан соответственно в 4,44±0,20 и 89,09±6,33% (рисунок 4).

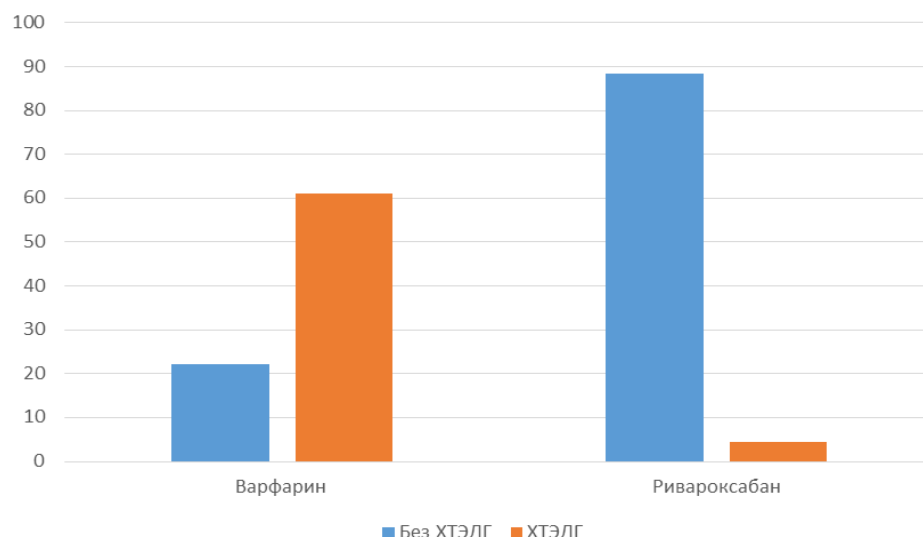


Рисунок 4 – Риск развития ХТЭЛГ в зависимости от вида антикоагулянта, %

При контрольной сцинтиграфии легких пациентов, перенесших ТЭЛА, количество пораженных сегментов, в которых наблюдалось снижение перфузии, также было различным. Если у пациентов, у которых в итоге развилась ХТЭЛГ, этот показатель увеличился с $6,24 \pm 0,77$ до $9,52 \pm 1,01$, то в группе без ХТЭЛГ он снизился с $6,29 \pm 0,56$ до $3,22 \pm 0,41$. В итоге разница между двумя группами при контрольном обследовании была достоверной ($p = 0,013$).

Данное исследование показало, что давление в легочных артериях не отличалось в обеих группах при первичном поступлении пациентов в стационар с острой ТЭЛА – разница наблюдалась в гемодинамических характеристиках ЭХО-КГ, что и привело в дальнейшем к усугублению ЛГ у пациентов с ХТЭЛГ при контрольном обследовании.

Так, давление, с которым они поступили в стационар с ТЭЛА, составило $57,77 \pm 4,13$ мм рт. ст. и в дальнейшем (через 1–3 года) увеличилось до $75,66 \pm 5,12$ мм рт. ст. В группе пациентов без ХТЭЛГ, напротив, отмечалась положительная динамика при повторном контрольном обследовании. Давление в легочной артерии снизилось с $52,47 \pm 3,33$ до $31,22 \pm 2,47$ мм. рт. ст. При первичном поступлении с ТЭЛА у пациентов 1-й группы трикуспидальная регургитация от 1-й до 3-й степени наблюдалась приблизительно в равных долях: 1-я степень – 37,78%, 2-я степень – 28,89%, 3-я степень – 33,33%. Во 2-й группе этот показатель распределился следующим образом: 1-я степень – 29,09%, 2-я степень – 54,55%, 3-я степень – 14,55%. Как видно из представленных данных, во 2-й группе преобладала 2-я степень трикуспидальной регургитации, а больных с 3-й степенью было в 2 раза меньше, чем в 1-й группе. Средняя трикуспидальная регургитация составила в 1-й группе $1,93 \pm 0,23$ ед., а во 2-й – $1,81 \pm 0,19$ ед. Таким

образом, сама по себе более высокая степень трикуспидальной регургитации, особенно 3-я, при поступлении пациентов с ТЭЛА является одним из важных предикторов развития в будущем ХТЭЛГ.

При контрольном обследовании пациентов (через 1–3 года) в 1-й группе число пациентов с 1-й степенью трикуспидальной регургитации значительно уменьшилось и составило 6,67%. При этом значительно увеличилось число больных с более тяжелыми степенями: 2-я степень – 40,00%, 3-я степень – 53,33%.

Во 2-й группе динамика этого показателя была более благоприятной за счет увеличения более легких степеней и уменьшения более тяжелых: 1-я степень – 89,09%, 2-я степень – 3,64%, больных с 3-й степенью не было вовсе, зато в 7,27% случаев наблюдалось отсутствие какой-либо трикуспидальной регургитации. Средняя степень регургитации в 1-й группе увеличилась с $1,93 \pm 0,23$ до $2,45 \pm 0,31$ ед., а во 2-й группе уменьшилась с $1,81 \pm 0,19$ до $0,96 \pm 0,15$ ед., что определило достоверную разницу между группами ($p = 0,031$).

Так, у пациентов 1-й группы после проведенного лечения в стационаре (тромболитической и/или антикоагулянтной терапии) отмечалось снижение давления в легочной артерии с $57,77 \pm 4,13$ до $47,27 \pm 3,69$ мм рт. ст. Гемодинамический индекс при этом составил $1,22 \pm 0,19$ ед. У пациентов 2-й группы давление в легочной артерии снизилось с $52,47 \pm 3,33$ до $33,14 \pm 2,78$ мм рт. ст., а индекс составил $1,58 \pm 0,21$ ед., что достоверно больше соответствующего показателя пациентов 1-й группы ($p = 0,016$).

Еще большая разница была получена при оценке динамики средней трикуспидальной регургитации. В 1-й группе она снизилась незначительно с $1,93 \pm 0,23$ до $1,82 \pm 0,20$ ед., а индекс составил $1,06 \pm 0,12$ ед. Во 2-й группе трикуспидальная регургитация уменьшилась с $1,81 \pm 0,19$ до $1,25 \pm 0,14$ ед., а гемодинамический индекс составил $1,45 \pm 0,11$, что в 1,37 раза больше группы пациентов с ХТЭЛГ ($p = 0,041$). Как уже было сказано выше, подобная положительная динамика лечения в стационаре может быть связана с выбором тромболитика или антикоагулянта. На взгляд автора диссертации, это также было одним из важных предикторов развития ХТЭЛГ в отдаленном после перенесенной ТЭЛА периоде.

Отношение шансов развития ХТЭЛГ в зависимости от длительности заболевания (тромботического процесса в венах нижних конечностей) показало следующее. Было выявлено, что если начало образования тромбов в системе нижней полой вены было более 10 суток, то отношение шансов развития ХТЭЛГ у таких пациентов составило 13,55 с доверительным интервалом от 5,84 до 31,40 (ОШ – 13,55, ДИ – 5,84–31,40, $p < 0,05$).

Отношение шансов в зависимости от вида тромболитической терапии показало, что применение тканевого активатора плазминогена (Альтеплаза) сопровождалось увеличением риска возникновения ХТЛЭГ в 13 раз по сравнению с использованием Урокиназы (ОШ – 13,00, ДИ – 2,19–77,04, $p < 0,05$) (рисунок 5).

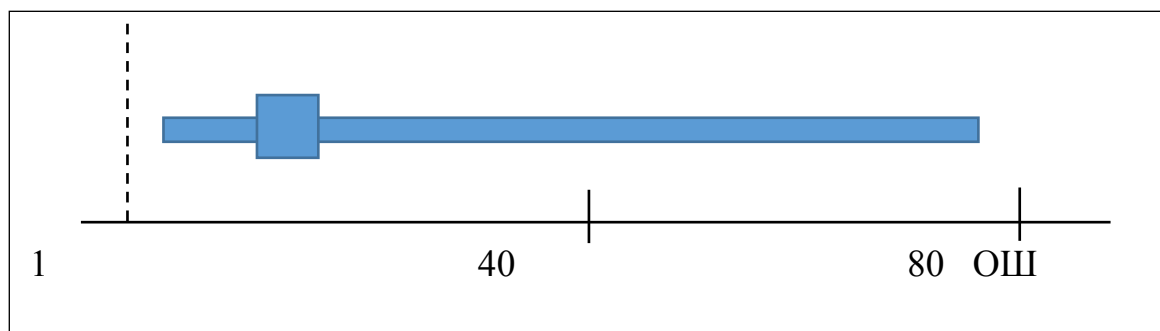


Рисунок 5 – Отношение шансов развития ХТЛЭГ в зависимости от вида тромболитической терапии (тканевой активатор Плазминогена или Урокиназа, $p < 0,05$)

Отношение шансов в зависимости от локализации тромбов в нижних конечностях показало, что риск развития ХТЭЛГ при тромбозе поверхностной бедренной вены был выше в 3,83 раза по сравнению с венами голени или подколенной вены (ОШ – 3,83, ДИ – 1,72–8,55, $p < 0,05$).

Использование фибриннеспецифичного тромболитика, как и в случае с Урокиназой, в 7,09 раза реже приводило к развитию ХТЭЛГ по сравнению с ТАП (ОШ – 7,09, ДИ – 1,23–40,75, $p < 0,05$).

Непрямой антикоагулянт, назначаемый для вторичной профилактики ВТЭО, в 5,78 раз чаще приводил к возникновению ХТЭЛГ (ОШ – 5,78, ДИ – 2,67–12,50, $p < 0,05$).

При оценке гемодинамического индекса СДЛА ориентировались на его границу в 1,38 ед., что было выведено в процессе математической обработки данных. Было установлено, что в случае низких значений данного показателя (менее 1,38 ед.) риск развития в отдаленном периоде ХТЭЛГ был выше в 15,84 раз (ОШ – 15,84, ДИ – 6,30–39,87, $p < 0,05$), по сравнению с индексом равным или больше 1,38 ед.

При оценке гемодинамического индекса средней трикуспидальной регургитации ориентировались на его значение в 1,20 ед. При показателе менее 1,20 ед. риск возникновения ХТЭЛГ был выше в 18,40 раз (ОШ – 18,40, ДИ – 6,86–49,38, $p < 0,05$), по сравнению с более высоким уровнем.

Среди сопутствующих заболеваний наличие самой по себе гипертонической болезни не вызывало риска развития ХТЭЛГ. Так, при ее наличии вероятность развития хронической ЛГ составила 1,16 (ОШ – 1,16, ДИ – 0,49–2,72, $p > 0,05$).

Однако наличие артериальной гипертензии 3-й степени на момент первичного поступления в 2,16 раза чаще приводило к развитию ХТЭЛГ (ОШ – 2,16, ДИ – 1,04–4,50, $p < 0,05$), по сравнению с более легкими степенями.

При наличии сахарного диабета 2 типа риск развития ХТЭЛГ имел определенную тенденцию и, в целом, был в 1,5 раза выше, чем без него, однако, достоверности получено не было (ОШ – 1,54, ДИ – 0,56–4,23, $p > 0,05$).

Само по себе наличие ишемической болезни сердца не влияло на риск развития ХТЭЛГ (ОШ – 1,08, ДИ – 0,47–2,47, $p > 0,05$), как и факт фибрилляции предсердий (ОШ – 1,92, ДИ – 0,55–4,23, $p > 0,05$).

Кроме того, оказалось, что риск ее развития у пациентов, перенесших в анамнезе инфаркт миокарда, был в 3 раза выше, чем без него (ОШ – 3,47, ДИ – 1,11–10,92, $p < 0,05$).

При анализе других возможных факторов риска развития ХТЭЛГ в данной работе не было выявлено достоверных различий в обеих группах больных.

Нами установлено, что прогностически неблагоприятными факторами являются: длительность заболевания острым венозным тромбозом более 10 суток, локализация поражения вен нижних конечностей (благоприятно – дистальное поражение, неблагоприятно – проксимальное поражение (в частности поверхностная бедренная вена)), высокая ЛГ, трикуспидальная недостаточность 3-й степени, сопутствующие заболевания.

Таким образом, по результатам исследования было установлено, что в плане профилактики не развития ХТЭЛГ рекомендовано проведение следующих мероприятий:

- 1 Тромболитическая терапия с преимущественным применением фибриннеспецифических препаратов (Стрептокиназа, Урокиназа). При этом важным моментом является динамика показателей ЭхоКГ в виде положительной динамики СДЛА, трикуспидальной недостаточности на момент выписки пациента из стационара.

- 2 В дальнейшем при выписке пациента на амбулаторное лечение предпочтительно применение оральных антикоагулянтов – Ривароксабан.

- 3 Большое значение при лечении в стационаре имеет гемодинамический индекс.

- 4 При первичном поступлении пациента с тромбозом на уровне поверхностной бедренной вены требуется более внимательное и тщательное отношение к данным пациентам в плане развития ХТЭЛГ.

- 5 При необходимости применяется повторная тромболитическая терапия фибриннеспецифическими препаратами.

- 6 Выполнение ЭхоКГ в динамике через 1, 3, 6, 12 месяцев после выписки пациента из стационара.

7 При выявлении признаков ХТЭЛГ необходимость привлечения пациентов к агрессивной хирургической тактики (эндоваскулярные вмешательства, тромбэндартерэктомия) как можно в более ранние сроки ХТЛЭГ.

Для адекватной компоновки всех прогностических факторов в единый алгоритм, для каждого из них на основе метода классификации был определен прогностический вес в виде конкретного числа. Распределение прогностических весов представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Классификация и прогностический вес признаков

Изученные параметры	Значение параметра	Прогностический вес признаков
Длительность заболевания, сут	≤ 10	1,354
	> 10	-0,146
Локализация венозного тромбоза	Голень и ПКВ	1,277
	ПБВ	-0,474
Вид тромболитической терапии	ФНС	0,856
	ТАП	-0,475
Вид антикоагулянтной терапии	Варфарин	-0,894
	Ривароксабан	0,589
Гемодинамический индекс по СДЛГ, ед.	$< 1,38$	-0,751
	$\geq 1,38$	0,575
Гемодинамический индекс по Ср. ТР, ед.	$\leq 1,20$	-0,625
	1,20	0,688

Примечание: ПКВ – подколенная вена; ПБВ – поверхностная бедренная вена; ФНС – фибриннеспецифичный тромболитический препарат; ТАП – тканевой активатор плазминогена; СДЛГ – систолическое давление в легочной артерии; Ср. ТР – средняя трикуспидальная регургитация.

Положительные признаки имели положительный вес (число больше нуля, отражающее степень прогностической значимости признака), отрицательные – отрицательный (число меньше нуля, отражающее степень прогностической значимости признака). Путем сложения весов определялся окончательный прогноз. В случае если их сумма была больше или равнялась нулю, прогноз являлся положительным, если меньше нуля – у пациента имелся риск развития ХТЭЛГ.

Таким образом, использование данного прогностического алгоритма позволило повысить чувствительность прогноза до 93%, а специфичность – до 76%. При этом достоверность положительного прогноза равна 89%, а отрицательного – 83%.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Имея представление о том, какие именно факторы риска могут привести к развитию данной патологии, можно не только планировать первичную профилактику заболевания и сохранить жизнь и здоровье пациентов, но и сэкономить значительные бюджетные средства. Знание предикторов развития ХТЭЛГ и их конкретный вклад в развитие заболевания именно в российской популяции может служить важным подспорьем в планировании практической деятельности системы здравоохранения нашей страны.

ВЫВОДЫ

1 Некоторые сопутствующие заболевания могут увеличивать риск развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) после перенесенной тромбоэмболии легочных артерий, к которым следует отнести гипертоническую болезнь 3-й степени (ОШ – 2,16, ДИ – 1,04–4,50, $p < 0,05$), сахарный диабет (ОШ – 1,54, ДИ – 0,56–4,23, $p > 0,05$) и постинфарктный кардиосклероз (ОШ – 3,47, ДИ – 1,11–10,92, $p < 0,05$). Длительность тромботического процесса более 10 суток также является неблагоприятным прогностическим признаком (ОШ – 13,55, ДИ – 5,84–31,40, $p < 0,05$).

2 Дистальная локализация тромбов в нижних конечностях (вены голени и подколенная вена) является благоприятным фактором в плане не развития ХТЭЛГ, в то время как тромбоз поверхностной бедренной вены представляет собой крайне неблагоприятный прогностический признак (ОШ – 3,83, ДИ – 1,72–8,55, $p < 0,05$).

3 Для уменьшения вероятности развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА предпочтительно использовать для тромболитической терапии фибриннеспецифичные тромболитические препараты: Урокиназу (ОШ – 13,00, ДИ – 2,19–77,04, $p < 0,05$) или Стрептокиназу (ОШ – 7,09, ДИ – 1,23–40,75, $p < 0,05$), применение Активизе и Тромбофлюкса чаще способствует формированию ХТЭЛГ. Среди антикоагулянтов следует отдавать предпочтение Ривароксабану по сравнению с Варфарином, что также ассоциируется с меньшим процентом развития хронической легочной гипертензии (ОШ – 5,78, ДИ – 2,67–12,50, $p < 0,05$).

4 Высокая легочная гипертензия (более 55 мм рт. ст.) при ТЭЛА и регургитация трикуспидального клапана 3-й степени являются важными предикторами развития ХТЭЛГ в отдаленном периоде. Напротив, снижение давления в легочной артерии с гемодинамическим индексом 1,35 ед. и выше (ОШ – 15,84, ДИ – 6,30–39,87, $p < 0,05$), трикуспидальной регургитации с индексом 1,20 ед. и выше (ОШ – 18,40, ДИ – 6,86–49,38, $p < 0,05$) при лечении в стационаре с достижением нормальных или субнормальных значений, представляется благоприятным прогностическим фактором в плане не развития ХТЭЛГ.

5 Разработанный прогностический алгоритм, основанный на положительном и отрицательном влиянии различных факторов, представляется высоко чувствительным (93%,) и специфичным (76%) и может использоваться для прогнозирования развития ХТЭЛГ после перенесенной острой ТЭЛА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 При поступлении пациентов в хирургический стационар с диагнозом ТЭЛА необходим тщательный сбор анамнеза и обследование на наличие сопутствующей терапевтической патологии. При этом особое внимание следует уделить артериальной гипертензии, постинфарктному кардиосклерозу и сахарному диабету 2 типа. Также важным представляется определение давности тромботического процесса в глубоких венах нижних конечностей, что может влиять на прогноз развития в дальнейшем ХТЭЛГ.

2 Важнейшим моментом представляется выполнение всем больным ультразвукового ангиосканирования для верификации локализации тромбов в венах нижних, приведших к развитию ТЭЛА, при этом особое внимание следует уделять пациентам с поражением поверхностной бедренной вены.

3 При отсутствии противопоказаний пациентам, поступившим в стационар с массивной и субмассивной ТЭЛА, необходимо проводить тромболитическую терапию, предпочтение при которой следует отдавать фибриннеспецифическим тромболитическим препаратам, таким как Урокиназа и Стрептокиназа, способствующим снижению риска возникновения ХТЭЛГ.

4 Особое внимание следует уделять величине легочной гипертензии и степени трикуспидальной недостаточности при первичном поступлении больных с ТЭЛА. Хорошим прогнозом при этом следует считать значительную положительную динамику этих показателей на фоне лечения в стационаре с достижением нормальных или субнормальных значений.

5 Для проведения длительной вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений предпочтительно использовать прямые антикоагулянты, в частности Ривароксабан. Применение таких непрямых антикоагулянтов, как Варфарин, увеличивает риск развития в дальнейшем ХТЭЛГ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1 Хотинский, А.А. Длительность антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах и тромбоэмболических осложнениях. / М.Р. Кузнецов, Л.А. Несходимов, В.Ю. Толстихин // **Ангиология и сосудистая хирургия**. – 2016. – Т. 22. – № 1. – С. 187–193.
- 2 Хотинский, А.А. Предикторы развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / М.Р. Кузнецов, И.В. Решетов, Б.Б. Орлов, А.А. Атаян, М.А. Щедрина // **Кардиология**. – 2018. – Т. 58. – № 12. – С. 56–46. DOI: 10.18087
- 3 Хотинский, А.А. Роль тромболитической и антикоагулянтной терапии в снижении риска развития хронической легочной гипертензии после перенесенной тромбоэмболии легочных артерий. / М.Р. Кузнецов, Б.Б. Орлов, И.П. Марченко, Л.А. Несходимов // **РМЖ**. – 2019. – № 2.
- 4 Хотинский, А.А. Дополнительные возможности в консервативном лечении пациентов с посттромботической болезнью нижних конечностей / М.Р. Кузнецов, В.Ю. Богачев, С.В. Сапелкин, О.В. Папушева, Л.А. Несходимов, М.И. Мазитова // **Ангиология и сосудистая хирургия**. – 2020. – Т. 26. – № 1. – С. 31–36. DOI: 10.33529/ANGIO2020115
- 5 Хотинский, А.А. Предикторы развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / М.Р. Кузнецов // Материалы XXI Национального конгресса с международным участием «Тромбозы, кровоточивость и постоянное внутрисосудистое свертывание крови». – Санкт-Петербург. – 13–14 октября 2017 г. – № 157. – С. 35–36.
- 6 Хотинский, А.А. Венозный тромбоз, легочная эмболия и хроническая постэмболическая легочная гипертензия: какова взаимосвязь? / М.Р. Кузнецов // **Московский хирургический журнал**. – 2018. – № 3 (61). – С. 114.