

На правах рукописи

ШЕМЕНКОВА Виктория Сергеевна

**ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ
ГИПЕРТЕНЗИЯ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА – ПРИНЦИПЫ
ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ НА ГОСПИТАЛЬНОМ
И АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПАХ**

3.1.18. Внутренние болезни

**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

Шостак Надежда Александровна

Официальные оппоненты:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Барбараш Ольга Леонидовна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор

доктор медицинских наук, доцент

Пронин Андрей Геннадьевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии, врач-кардиолог

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в __ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.01 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 «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Духанин Александр Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является редким осложнением тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), которое может приводить к инвалидизации пациентов в 50% случаев и часто встречается у людей трудоспособного возраста [Чазова И.Е. и соавтор., 2018; *Thienemann F. et al., 2016*]. Согласно зарубежным источникам, частота выявления новых случаев ХТЭЛГ составляет около 5 на 1 миллион человек в год, и прогнозируется увеличение этого показателя до 38,4 [Delcroix M. et al., 2016]. Данные по формированию ХТЭЛГ в российской литературе практически не представлены или ограничены определенными группами больных (чаще после перенесенного оперативного вмешательства) [Белевская А.А. и соавтор., 2018; Чазова И.Е. и соавтор., 2018].

Клинические проявления ХТЭЛГ неспецифичны, в связи с чем среднее время с момента появления первых жалоб до верификации диагноза составляет $2,58 \pm 5,21$ года [Чазова И.Е. и соавтор., 2018]. Поэтому важным аспектом в диагностике ХТЭЛГ является оценка возможных первых проявлений и функциональной активности пациентов. Функциональный статус больных ХТЭЛГ может быть оценен путем анализа их качества жизни (КЖ) [Matura L. et al., 2016; Zhou X. et al., 2020]. По данным X. Zhou et al. (2020) 57% пациентов с ХТЭЛГ, включенных в исследование, имели те или иные симптомы депрессии. Таким образом, важным аспектом ведения больных может стать использование опросников КЖ с их оценкой в динамике. Факторы риска развития ХТЭЛГ достаточно изучены, однако вопрос роли тех или иных видов тромбофилий и необходимости данного скрининга остается открытым. P. Prandoni et al. (2014) в своей работе показали, что наличие любого вида тромбофилий увеличивает риск повторных тромбозов в 2,2 раза. По данным J. Pepke-Zaba et al. (2011) значимую роль в развитие ХТЭЛГ вносит носительство Лейденовской мутации (V фактор) и мутации в гене протромбина, в то время как в работах S. Park et al. (2016), Ch.-Y. Cheng et al. (2019) корреляция получена только для маркеров антифосфолипидного синдрома. Имеются также работы, где высказываются мнения об отсутствии необходимости данного скрининга [Kyrle P. et al., 2014], в связи с чем обсуждение данного вопроса остается актуальным. Остается актуальным изучение маркера дисфункции правого желудочка (ПЖ) – группы натрийуретических пептидов (НУП): мозгового НУП (BNP) и его предшественника N-концевого мозгового НУП (Nt-proBNP)

[Reesink H. et al., 2007]. Отмечено, что повышение уровня Nt-proBNP коррелирует с тяжестью дисфункции ПЖ и процессами ремоделирования правых отделов сердца [Dentali F. et al., 2009; Surie S. et al., 2012]. Однако работы по оценке роли данного показателя в течение заболевания и возможной связи с показателями КЖ практически не представлены.

Таким образом, изучение клинических вариантов течения ХТЭЛГ с учетом оценки факторов риска и КЖ пациентов, показателей лабораторно-инструментальных методов исследования остается актуальным вопросом в ранней диагностике и ведении больных ХТЭЛГ как на амбулаторном, так и на стационарном этапах, в связи с чем была выполнена данная работа.

Цель исследования

Совершенствование алгоритма диагностики и ведения ХТЭЛГ при проспективном наблюдении пациентов, перенесших тромбоэмболию легочной артерии.

Задачи исследования:

1. Определить частоту формирования ХТЭЛГ среди обследованных больных с ТЭЛА по результатам проспективного наблюдения.
2. Исследовать особенности клинического течения ХТЭЛГ в зависимости от функциональных и нейрогуморальных нарушений, тромбофилического состояния.
3. Изучить показатели ремоделирования правых и левых отделов сердца и нарушение легочной перфузии в зависимости от степени тяжести ЛГ с помощью комплексного инструментального обследования.
4. Оценить роль различных опросников качества жизни (SF-36, EmPHasis-10, САМРНОR) в ведении пациентов с ХТЭЛГ.
5. Описать особенности динамического наблюдения и ведения больных ХТЭЛГ на госпитальном и амбулаторном этапах в ходе многомесячного наблюдения.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка клинико-инструментальных данных у пациентов с ТЭЛА и в процессе формирования ХТЭЛГ с учетом показателей наследственных тромбофилий. Получены новые данные о факторах риска развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА: молодой возраст пациентов, носительство гомозиготной мутации в гене фибриногена в сочетании с мутацией VII фактора свертывания.

Продемонстрировано, что наиболее информативным показателем функционального статуса при ХТЭЛГ является уровень Nt-proBNP, величина которого ≥ 708 пг/мл коррелирует с более тяжелым ФК, а > 1000 пг/мл – с большим риском летальности пациентов.

Процессы ремоделирования правых и левых отделов сердца выявлены у 100% больных ХТЭЛГ. Важными показателями систолической дисфункции ПЖ являлось снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), расширение правого предсердия (ПП) и повышение индекса Tei. Показано, что увеличение площади ПП > 23 см² ассоциировалось с более высоким риском летальности. С учетом полученных данных требуется дальнейшее накопление фактов по особенностям терапии сердечной недостаточности (СН) у данной группы пациентов и своевременному проведению кардиохирургического вмешательства.

Впервые проведена оценка КЖ больных ХТЭЛГ, включенных в регистр с использованием общего опросника здоровья SF-36 и специфических опросников для пациентов с ЛГ – EmPHasis-10 и CAMPHOR в 12-месячном проспективном исследовании. Получены значения параметров физического функционирования, ролевого физического функционирования, жизнеспособности, психологического здоровья, социального функционирования, боли и общего здоровья в группе больных с таким редким заболеванием как ХТЭЛГ. Нами показано, что опросник КЖ CAMPHOR показал сильную корреляционную связь как с показателями физического компонента SF-36 ($r = -0,758$, $p = 0,024$), так и с показателями психоэмоционального компонента SF-36 ($r = -0,715$, $p = 0,032$), что позволяет предложить данный опросник в качестве основного при динамическом наблюдении пациентов с ХТЭЛГ на амбулаторном этапе.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведено многомесячное наблюдение за пациентами, перенесшими ТЭЛА, представлен алгоритм их обследования и наблюдения с целью ранней диагностики развития ХТЭЛГ. 10% больных требовали дальнейшего медицинского наблюдения и ведения терапевтом (в 5% случаев сформировалась ХТЭЛГ, в 5% случаев диагностирована ХТЭБ). Тяжесть заболевания и выраженность клинических проявлений ХТЭЛГ коррелировали со степенью одышки по шкале Борга и дистанцией в тесте шестиминутной ходьбы (ТШХ), что позволяло оценить функциональную активность больных ХТЭЛГ.

Проведение ЭхоКГ у пациентов с ХТЭЛГ в динамике позволяет оценить процессы ремоделирования правых отделов сердца, а также подчеркнуть значимость оценки площади ПП, отражающих более тяжелое течение заболевания и неблагоприятный прогноз (площадь ПП > 23 см²).

Впервые изучены опросники для оценки КЖ у пациентов с ХТЭЛГ, продемонстрирована возможность их использования наряду с ТШХ в оценке динамики течения заболевания на фоне проводимой медикаментозной терапии или кардиохирургического лечения.

Методология и методы исследования

Для реализации данной работы была сформулирована цель, задачи и дизайн исследования. Исследование представляет собой проспективное наблюдение за пациентами с момента развития ТЭЛА (n=125), а также за пациентами с ХТЭЛГ (n=30) в течение года.

Были определены временные промежутки для визитов и возможные конечные точки. Проводился анализ жалоб, анамнеза, а также ряда лабораторно-инструментальных исследований на каждом визите. В ходе динамического наблюдения за пациентами с ХТЭЛГ были разработаны алгоритмы ведения пациентов на амбулаторном и госпитальном этапах. Достоверность полученных результатов была подтверждена проведением статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Проспективное наблюдение пациентов с ТЭЛА позволило выявить частоту формирования ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА, составившую 5%. Частота развития ХТЭБ по данным нашего исследования составила также 5%.

2. Одним из важных факторов риска развития ХТЭЛГ является наличие наследственных тромбофилий. Показана достоверно значимая роль мутаций фолатного цикла, в гене фибриногена и V, VII, XII факторов свертываемости, а также гипергомоцистеинемии.

3. Исследование уровня Nt-proBNP у пациентов с ХТЭЛГ в динамике является объективным показателем оценки функционального статуса больного и возможного риска летального исхода.

4. У пациентов с ХТЭЛГ отмечаются процессы ремоделирования как правых, так и левых отделов сердца. Наиболее значимыми ЭхоКГ параметрами при ХТЭЛГ являются:

TAPSE, размеры ПП и индекс Tei, которые рекомендовано оценивать при динамическом наблюдении больных.

5. Разработаны алгоритмы динамического ведения пациентов с ХТЭЛГ на госпитальном и амбулаторном этапах с учетом клинико-функциональных характеристик, тромбофилического статуса и показателей КЖ.

6. Изучение КЖ, проведенное нами впервые с помощью опросника CAMPHOR, является важным медико-социальным аспектом ведения пациентов с ХТЭЛГ, в том числе для оценки динамики течения заболевания и функциональной активности больных.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов исследования характеризуется объемом выборки ($n = 125$ человек) и использованием стандартных статистических методов обработки полученной информации (программа Statistica и Microsoft Excel) с использованием непараметрической и корреляционной оценки данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни», пунктам 1, 2, 3 и 5.

Публикации и апробация диссертации

Основные результаты диссертационной работы представлены на форуме университетской науки «BRIC-GARN» (Москва, 2014 г.), 14th European Congress of Internal Medicine (Москва, 2015 г.), meeting «Pulmonary hypertension: Next Generation» (Лондон, 2015 г.), I терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Москва, 2017 г.), 16th European Congress of Internal Medicine (Милан, 2017 г.), VII Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты исследования качества жизни в здравоохранении» (Москва, 2017 г.), XII Национальном конгрессе терапевтов в рамках конкурса молодых терапевтов (Москва, 2017 г.), II Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Москва, 2018 г.).

По результатам диссертационной работы опубликовано 16 печатных работ, из них 4 в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Апробация диссертации состоялась на научном совещании сотрудников кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (протокол № 5 от 06 ноября 2020 года).

Личный вклад автора

Автором была сформулированы цель, задачи и дизайн исследования. На основании этих данных разработана индивидуальная медицинская карта пациента, участвующего в исследовании. Также проведена адаптация опросника CAMPHOR для российской популяции (перевод с португальского языка). Проведена статистическая обработка данных для получения достоверных результатов, на основании которых разработаны алгоритмы совершенствования ведения пациентов с ХТЭЛГ в клинической практике.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 146 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 145 источников, из них 23 – на русском и 122 – на иностранных языках. Иллюстративный материал представлен 32 таблицами и 34 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа проведена на базе кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – д. м. н., проф. Шостак Н. А.) на базе ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова (главный врач – к. м. н. Свет А. В.). Согласно разработанному дизайну исследования было обследовано 125 больных, поступивших в стационар с направительным диагнозом ТЭЛА в период с января 2015 г. по январь 2016 г.

I этап научной работы был представлен проспективным когортным исследованием, в которое вошли пациенты, с подтвержденным диагнозом острой или перенесенной ТЭЛА, подписавшие информированное согласие на участие. Пациенты, включенные в исследование на I этапе работы, составили группу 1 и приглашались на динамический контроль через 3, 6 и 12 месяцев для оценки состояния здоровья и наличия признаков формирования ХТЭЛГ. При их наличии больные включались во II этап исследования. **II этап** работы выполнен в рамках наблюдательного исследования: включение пациентов в регистр больных ХТЭЛГ с динамическим наблюдением через 3,

6 и 12 месяцев с целью оценки параметров КЖ и структурно-функциональных изменений сердца, особенностей течения ХТЭЛГ. Пациентам с подозрением на ХТЭЛГ проводилось обследование согласно протоколу: проведение электрокардиографии (ЭКГ), спирометрии, ЭхоКГ, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) вен нижних конечностей, перфузионной сцинтиграфии легких, катетеризации правых отделов сердца (КПОС), оценка факторов риска и клинических проявлений, ТШХ, оценка степени одышки по шкале Борга, оценка ряда лабораторных показателей. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

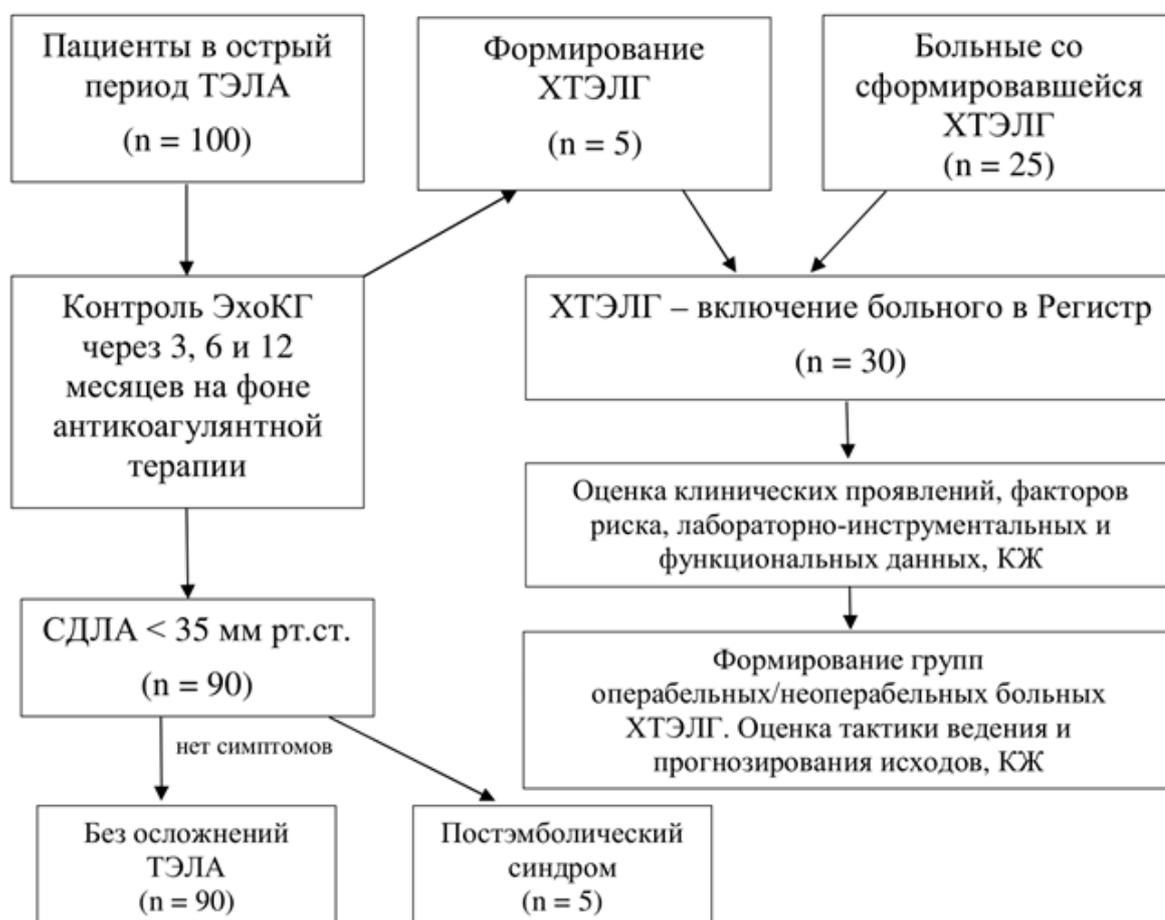


Рисунок 1 – Дизайн исследования (n = 125)

Группу 1 составили пациенты с перенесенной массивной или субмассивной ТЭЛА (n = 100), в которой было 59 мужчин и 41 женщина, средний возраст составил 58,5 [51; 73] лет. **Группа 2** представлена 30 пациентами, 25 из которых – это больные, госпитализированные с направительным диагнозом ТЭЛА, но имевшие достоверные критерии ЛГ при доказанной перенесенной ТЭЛА и при отсутствии признаков острой ТЭЛА и 5 пациентов, которые перешли из группы 1 в процессе динамического наблюдения в связи достоверными признаками сформировавшейся ХТЭЛГ. Среди

пациентов 2-й группы было 14 мужчин и 16 женщин, средний возраст больных составил 65,5 [53; 74] лет.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование включено 125 больных (69 мужчин и 56 женщин), поступивших в стационар с направительным диагнозом ТЭЛА, в дальнейшем у 100 человек ТЭЛА была подтверждена. При анализе МСКТ легких с ангиографией легочной артерии (ЛА) средний балл КТ-индекса ТЭЛА составил $28 \pm 3,43$ баллов, что отражает массивное поражение тромботическими массами сосудистого русла ЛА. Средний уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по данным ЭхоКГ составил 49,15 [36,75; 60,0] мм рт. ст. Ультразвуковые признаки дисфункции правых отделов сердца выявлены у всех больных (в 100% случаев). В динамике при наблюдении за данной группой пациентов в большинстве случаев отмечается достоверное уменьшение ($p < 0,05$) размеров правых отделов сердца и уровня СДЛА.

У 5 пациентов сформировалась ХТЭЛГ, при этом у 2 больных не отмечалось клинических проявлений заболевания. Средний возраст пациентов составил $48,5 \pm 13,5$ лет. Была выполнена оценка риска развития ХТЭЛГ в зависимости от данных индекса PESI и шкалы GRACE. По данным индекса PESI, ХТЭЛГ сформировалась у 2 больных в группе высокого / очень высокого риска, у 2 больных в группе умеренного риска и у 1 больного в группе очень низкого риска. Согласно шкале GRACE у 4 из 5 человек со сформировавшейся ХТЭЛГ имелся высокий балл > 113 и они были отнесены к группе высокого риска (ОШ 3,7; 95%-й ДИ: 2,1–6,4; $p = 0,02$). Шкала GRACE продемонстрировала более выраженное корреляционное взаимодействие с риском развития ХТЭЛГ ($r = 0,362$, $p = 0,02$), чем индекс PESI ($r = 0,245$, $p = 0,03$), однако характеризовалась умеренной степенью силы.

Таким образом, при динамическом наблюдении больных ТЭЛА, развитие ХТЭЛГ выявлено в 5% случаев, преимущественно у пациентов молодого возраста. Средний уровень СДЛА в этой подгруппе больных в остром периоде ТЭЛА составил 44 [35,5; 61,75] мм рт. ст., отмечено небольшое снижение данного показателя на момент выписки, с формированием в дальнейшем ХТЭЛГ (через 6–12 мес.). В связи с чем представляется целесообразным более длительное наблюдение (в течение 1 года) за пациентами с перенесенной субмассивной/массивной ТЭЛА молодого возраста, с высоким риском по

шкале GRACE с целью исключения формирования ХТЭЛГ, в том числе и без клинических проявлений заболевания.

Группу 2 составили 30 пациентов со сформировавшейся ХТЭЛГ. У большинства пациентов продолжительность симптомов с момента их появления до постановки диагноза составила от 1 до 3 лет (17 человек (56,7%)). При этом у 33% больных имелся рецидивирующий характер ТЭЛА. Большинство пациентов имело низкую толерантность к физической нагрузке – у 23 (76,7%) больных в период верификации диагноза ХТЭЛГ определялся III-IV функциональный класс (ФК). Пройденная в ТШХ дистанция составила 250 [122; 300] м.

22 больным (73%) из 30 был выполнен скрининг на генетические и аутоиммунные тромбофилии. В качестве группы сравнения методом случайной выборки отобрано 25 больных перенесших ТЭЛА, у которых ЛГ не сформировалась. В группе ХТЭЛГ в 80% случаев выявлена хотя бы одна из мутаций, и лишь 10% обследованных пациентов не являлись носителями тромбофилий. Структура тромбофилий у больных в группе ХТЭЛГ представлена на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Структура тромбофилий у обследованных пациентов с ХТЭЛГ (n = 22)

У 50% обследованных пациентов с ХТЭЛГ выявлялось сочетание гомозиготной мутации в гене фибриногена с мутацией VII фактора свертываемости. При анализе структуры тромбофилий в подгруппе пациентов после перенесенной ТЭЛА без формирования ЛГ (n = 25) выявлен ряд других мутаций (Рисунок 3). В 55% случаев обнаруживалась мутация в гене VII фактора свертывания, которая не сочеталась с мутацией в гене фибриногена.

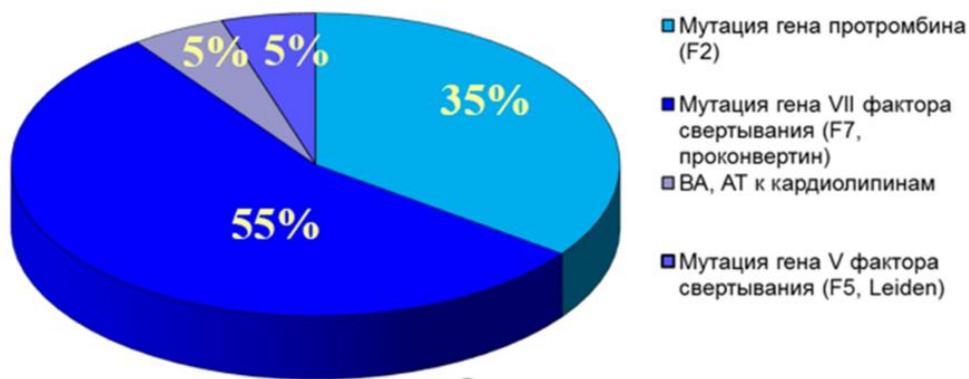


Рисунок 3 – Структура тромбофилий у обследованных пациентов после перенесенной ТЭЛА без формирования ЛГ (n = 25)

Гипергомоцистеинемия выявлялась у пациентов обеих подгрупп (Рисунок 4). Статистически значимых различий в частоте выявления гипергомоцистеинемии в исследуемых подгруппах не получено ($p = 0,06$). Однако при развитии ХТЭЛГ повышение гомоцистеина в большинстве случаев (80%) сочеталось с различными мутациями в генах фолатного цикла при сравнении с больными без ЛГ, $p = 0,032$.

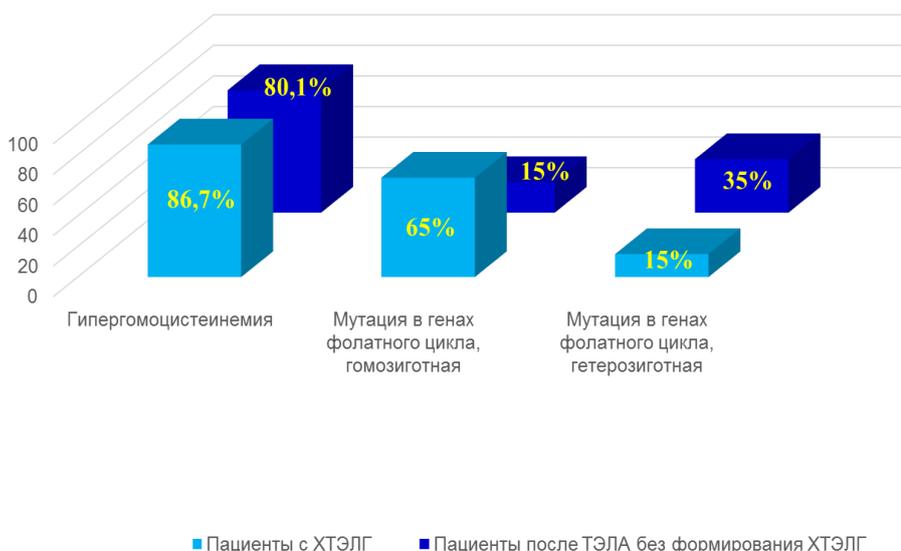


Рисунок 4 – Гипергомоцистеинемия и мутации фолатного цикла у больных в группе ХТЭЛГ и больных ТЭЛА без формирования ЛГ (n1 = 22, n2 = 25)

Также изучена возможная корреляция различных видов тромбофилий с рецидивирующим характером ТЭЛА, что может вносить определенный вклад в развитие ХТЭЛГ (Таблица 1).

Таблица 1 – Корреляционные связи различных видов тромбофилий с рецидивирующим характером ТЭЛА (n = 22)

Показатель	R	p	Показатель	R	p
Гипергомоцистеинемия	0,143	p > 0,05	Мутации VII фактора	0,514	p < 0,05
Мутации V фактора	0,525	p < 0,05	Мутации XIII фактора	0,398	p > 0,05
Мутации в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1)	0,68	p > 0,05	Мутации в гене фибриногена	0,628	p < 0,05
Мутации в гене МТГФР	0,433	p < 0,05	Мутации XII фактора	0,548	p < 0,05

При наличии ХТЭЛГ уровень Nt-proBNP определялся у всех пациентов на каждом из визитов. Среднее значение Nt-proBNP составило 784 [575,25; 1566,25] пг/мл. При этом, у пациентов с I-II ФК данный показатель был статистически ниже (578 [505,5; 1260] пг/мл), чем у пациентов с III-IV ФК (708 [595,9; 1466,2] пг/мл), p < 0,001. У пациентов с ХТЭЛГ вне зависимости от степени ЛГ уровень Nt-proBNP был значимо выше, чем у группы пациентов, у которых ХТЭЛГ не сформировалась. При динамическом наблюдении пациентов с ХТЭЛГ было выявлено, что в группе выживших больных уровень Nt-proBNP был значимо ниже, чем в группе умерших (Рисунок 5).

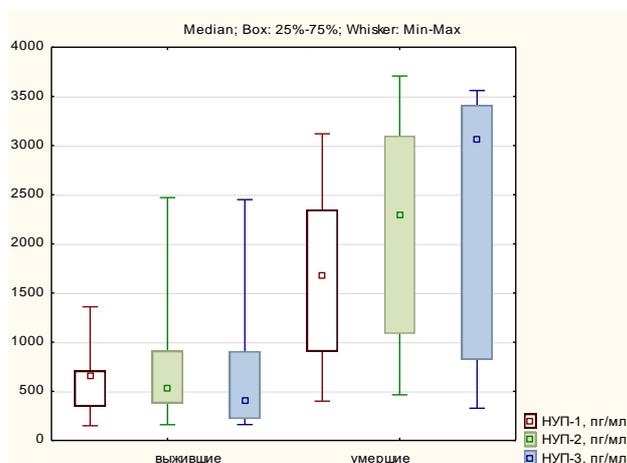


Рисунок 5 – Динамика уровня натрийуретического пептида у пациентов с ХТЭЛГ

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась всем пациентам группы 2, в том числе и в динамике на последующих визитах. Для сравнения была выбрана группа контроля (n = 30) – пациенты с перенесенной ТЭЛА без формирования ЛГ. При оценке систолической функции ПЖ у пациентов с ХТЭЛГ (Таблица 2) выявлено достоверное снижение показателя TAPSE, расширение ПП и повышение индекса Tei. Нарушение диастолической функции ПЖ выявлено у всех пациентов с ХТЭЛГ. При этом, у больных

с I-II ФК превалировала диастолическая дисфункция по 1 типу, а у больных с III-IV ФК – по 2 типу.

Таблица 2 – Показатели систолической функции ПЖ у пациентов с ХТЭЛГ и у пациентов с перенесенной ТЭЛА без формирования ЛГ

Параметр	ХТЭЛГ (n = 30)	Подгруппа 1 (I-II ФК ХТЭЛГ, n = 7)	Подгруппа 2 (III-IV ФК ХТЭЛГ, n = 23)	Группа сравнения (n = 30)
ТАPSE, см	1,5 [1,3; 1,6]*	1,7 [1,4; 1,8]”	1,4 [1,2; 1,5]	2,4 [2,2; 2,6]
Индекс Tei	0,5 [0,4; 0,6]*	0,4 [0,3; 0,5]”	0,7 [0,5; 0,7]	0,2 [0,2; 0,3]
Площадь ПП, см ²	22 [17,5; 25,5]*	19 [13; 23]”	23 [20; 30]	11 [10; 13]
Примечание. * – p < 0,05 по сравнению с группой сравнения; ” – p < 0,05 по сравнению с подгруппой 2				

При оценке систолической функции левого желудочка (ЛЖ) (Таблица 3) отмечено снижение уровня конечно-систолического объема (КСО) и конечно-диастолического объема (КДО) по сравнению с группой сравнения и между подгруппами (p < 0,05). Отмечалось статистически значимое снижение ударного объема (УО) ЛЖ в зависимости от ФК ЛГ (p = 0,021).

Таблица 3 – Показатели систолической функции ЛЖ у пациентов с ХТЭЛГ в сравнении с пациентами с перенесенной ТЭЛА без ЛГ

Параметр	ХТЭЛГ (n = 30)	Подгруппа 1 (I-II ФК ХТЭЛГ, n = 7)	Подгруппа 2 (III-IV ФК ХТЭЛГ, n = 23)	Группа сравнения (n = 30)
КДО ЛЖ, мл	82 [64; 95]*	94 [74; 98]”	64 [60; 91]	97 [90; 105]
КСО ЛЖ, мл	34 [28; 36]*	34 [30; 38]”	26 [24; 34]	38 [36; 40]
ФВ ЛЖ, %	63 [60; 68]	64 [62; 68]	60 [60; 62]	64 [62; 63]
УО ЛЖ, мл	49 [41; 61]*	57 [47; 68]”	40 [34; 58]	54 [50; 62]
СВ ЛЖ, л/мин	3,4 [3,0; 4,0]	3,4 [3,1; 4,0]”	2,9 [2,7; 3,8]	3,4 [2,9; 4,3]
Примечание. * – p < 0,05 по сравнению с группой сравнения; ” – p < 0,05 по сравнению с подгруппой 2 ФВ – фракция выброса; СВ – сердечный выброс				

Диастолическая дисфункция ЛЖ оценивалась по трансмитральному диастолическому потоку с учетом скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения. В подгруппе 1 отношение Е/А < 1 отмечалось в 47% случаев и составило 0,76 ± 0,21, а в подгруппе 2 – в 100% случаев и составило 0,64±0,23. У большинства пациентов с ХТЭЛГ выявлено нарушение диастолической функции ЛЖ по типу замедленной релаксации.

В нашем исследовании было отмечено, что такие показатели, как повышение уровня Nt-proBNP, увеличение площади ПП и снижение GAPSE могут ухудшать прогноз заболевания. ОР летального исхода при значении уровня Nt-proBNP > 1000 пг/мл составил 10,21 [95%-й ДИ: 2,51; 42,74], в то время, как при уровне \leq 1000 пг/мл – 2,48 [95%-й ДИ: 1,01; 10,35]. ОР летального исхода при увеличении площади ПП > 23 см² составил 14,42 [95%-й ДИ: 3,28; 48,71], в то время, как значении \leq 23 см² – 4,24 [95%-й ДИ: 2,11; 30,21].

Для подтверждения прекапиллярного характера ЛГ КПОС выполнена 21 пациенту с ХТЭЛГ (70%). Среднее значение давления заклинивания легочной артерии составило 6,2 [3,5;10,7] мм рт. ст.; среднее значение давления в ЛА (Ср.ДЛА) – 53,14 [46,5; 62,1] мм рт. ст., что сопоставимо с эхокардиографическими данными – 60 [47,6; 68,9] мм рт. ст. ($p = 0,015$).

С целью оценки КЖ всем пациентам с ХТЭЛГ ($n = 30$) на каждом визите было предложено заполнить 3 опросника – SF-36, EmPHasis-10 и CAMPHOR. Проводился анализ показателей, рассчитанных в опросниках в динамике, и их сопоставление с течением заболевания на фоне проводимой терапии. Опросник КЖ – SF-36 был использован как эталонный вариант, применимый к оценке при любой нозологии.

В ходе наблюдения выявлено исходное снижение показателей КЖ у пациентов с ХТЭЛГ по всем шкалам опросника SF-36. Для данного опросника получены следующие корреляции: показатель RP коррелировал только с размерами ПП ($r = -0,78$), показатель VT – только с уровнем Ср.ДЛА ($r = -0,38$), показатель МН – с размерами ПЖ ($r = 0,429$) и уровнем Ср.ДЛА ($r = 0,441$).

Оценивая данные опросника EmPHasis-10, было показано, что чем тяжелее была степень ЛГ, тем выше получался общий балл и более низкие показатели КЖ ($r = -0,87$, $p = 0,033$). Также нами продемонстрировано (Таблица 4), что чем выше балл данного опросника (т. е. хуже КЖ), тем больше размеры ПП и ПЖ, выше уровень Ср.ДЛА и Nt-proBNP и меньше дистанция, пройденная в ТШХ.

Таблица 4 – Корреляционные связи ряда показателей и КЖ у больных ХТЭЛГ ($n = 30$) по данным опросника EmPHasis-10

Параметр	ПП, см	ПЖ, см	Ср.ДЛА	НУП, пг/мл	ТШХ, м	ФК
EmPHasis-10	0,538*	0,54*	0,619*	0,550*	-0,470*	0,535*
Примечание. * $p < 0,05$						

При оценке показателя опросника EmPHasis-10 в динамике, также в течение 1 года наблюдения за данной группой больных, выявлено, что общий балл опросника уменьшался (т. е. повышение КЖ), в особенности в группе выживших больных (Рисунок 6).

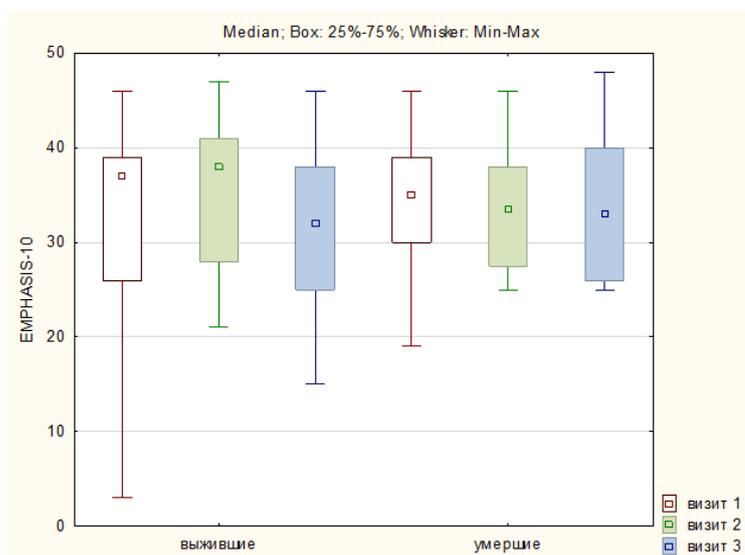


Рисунок 6 – Динамика общего показателя опросника EmPHasis-10 в ходе лечения у разных групп больных ХТЭЛГ

При анализе данных опросника CAMPHOR на визите включения получено, что при увеличении размеров ПП и ПЖ, повышении уровня Ср.ДЛА и Nt-proBNP, а также снижении толерантности к физическим нагрузкам, показатели опросника CAMPHOR увеличиваются, что свидетельствует об ухудшении КЖ больных ХТЭЛГ (Таблица 5).

Таблица 5 – Корреляционные связи ряда показателей и КЖ у больных ХТЭЛГ (n = 30) по данным опросника CAMPHOR

Параметр	ПП, см	ПЖ, см	Ср.ДЛА	НУП, нг/мл	ТШХ, м	ФК
CAMPHOR	0,738*	0,76*	0,609*	0,770*	-0,766*	0,847*
Примечание. * – p < 0,05						

При анализе показателей опросника CAMPHOR в динамике, также в течение 1 года наблюдения за данной группой пациентов, выявлено, что общий балл опросника уменьшался (т. е. повысилась КЖ), в особенности в группе выживших больных (Рисунок 7).

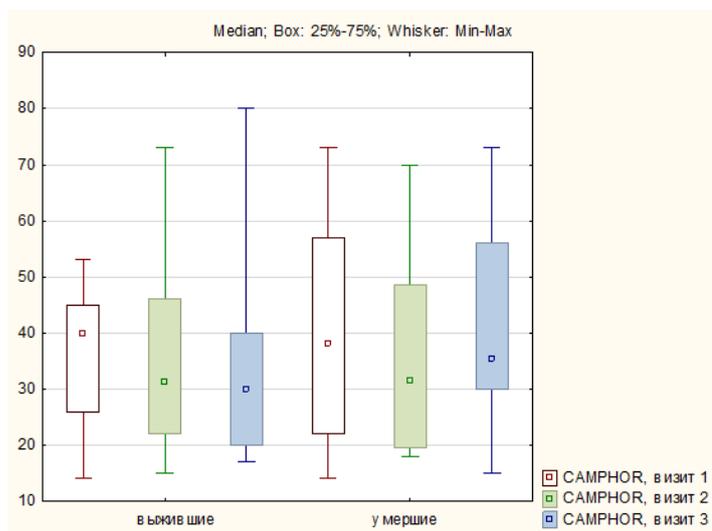


Рисунок 7 – Динамика общего показателя опросника CAMPHOR в ходе лечения у разных групп больных ХТЭЛГ (n = 30)

По данным всех опросников получены корреляционные связи с размерами правых отделов сердца, уровнем Ср.ДЛА, а также с ФК и показателем ТШХ. Однако наиболее сильные корреляционные связи по всем оцениваемым параметрам были выявлены при оценке значений опросника CAMPHOR (Таблица 6).

Таблица 6 – Оценка КЖ у пациентов с ХТЭЛГ (n = 30) с использованием различных опросников

Параметр	<i>PCS</i>	<i>MCS</i>	<i>CAMPHOR</i>	<i>EmPHasis-10</i>
<i>CAMPHOR</i>	-0,758*	-0,715*	–	0,520*
<i>EmPHasis-10</i>	-0,797*	-0,228	0,520*	–

Примечание. * – p < 0,05

Для проверки согласованности ответов в опросниках, как внутри каждой подшкалы, так и шкал между собой, оценен индекс надежности альфа Кронбаха. При сравнении опросников CAMPHOR и EmPHasis-10 с опросником SF-36 коэффициент альфа Кронбаха явился достаточным (0,9 и 0,78 соответственно).

На основании полученных данных был разработан возможный алгоритм ведения пациентов с ХТЭЛГ на стационарном (Рисунок 8) и амбулаторном этапах (Рисунок 9).

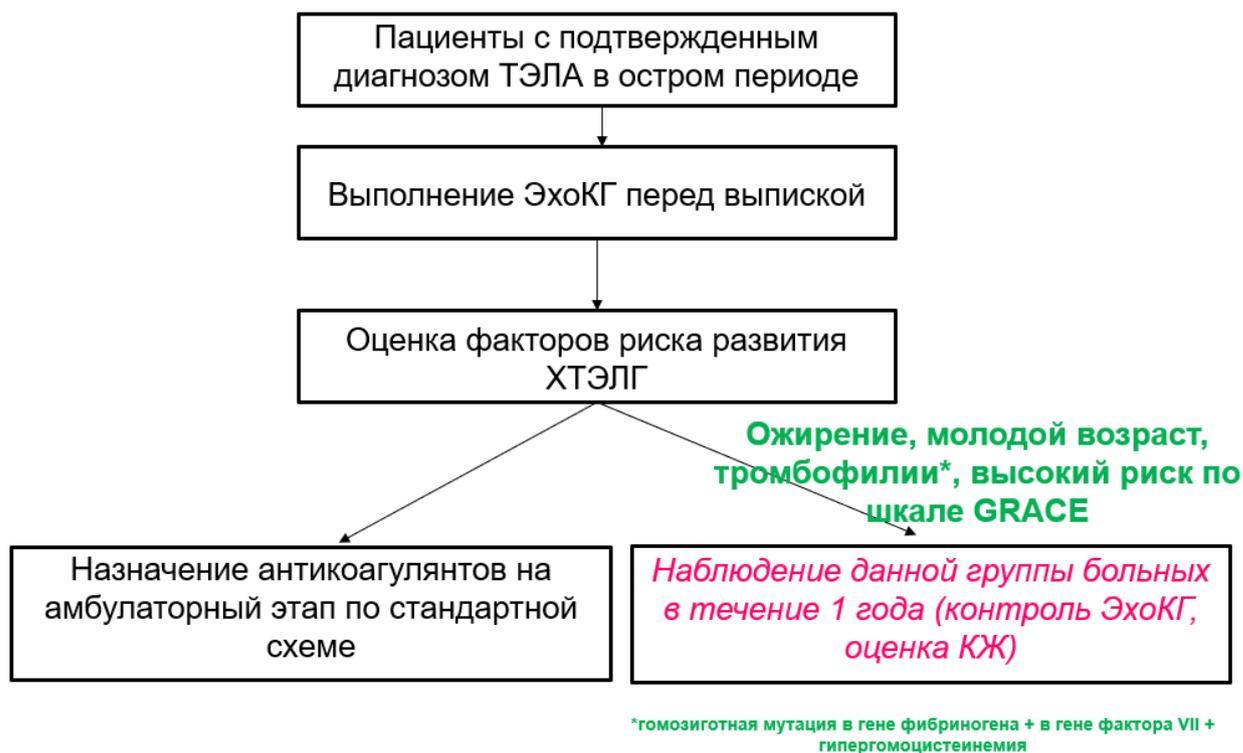


Рисунок 8 – Алгоритм ведения пациентов с ТЭЛА на госпитальном этапе с целью ранней диагностики ХТЭЛГ



Рисунок 9 – Алгоритм ведения пациентов с ХТЭЛГ на амбулаторном этапе

Таким образом, пациентам молодого возраста после перенесенной ТЭЛА, имеющим ожирение, ряд тромбофилий (мутации фолатного цикла, в гене фибриногена, в V, VII и XII факторе свертывания) в сочетании с гипергомоцистеинемией, а также

высокий риск по шкале GRACE при поступлении, целесообразно рекомендовать наблюдение у терапевта/кардиолога в течение 1-го года с контролем параметров ЭхоКГ с целью ранней диагностики возможного формирования ХТЭЛГ. При подтверждении диагноза ХТЭЛГ пациент при отсутствии прогрессирования жалоб должен посещать врача 1 раз в 6 месяцев с обязательным проведением ЭхоКГ, ТШХ, определением уровня НУП и оценкой КЖ. Повышение Nt-proBNP > 1000 пг/мл и площадь ПП > 23 см² могут свидетельствовать о более тяжелом течении заболевания, что обуславливает более частые визиты на прием к врачу и более жесткий контроль за проводимой медикаментозной терапией. Данные прогностические факторы требуют дальнейшей оценки на большей выборке больных. На основании представленных данных можно сформулировать следующие выводы и практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития ХТЭЛГ у пациентов, перенесших массивную и субмассивную ТЭЛА, по данным 12-месячного проспективного исследования составило 5%.

2. У пациентов молодого возраста, имеющих высокие баллы по шкале GRACE в сочетании с носительством гомозиготной мутации в гене фибриногена и VII фактора свертываемости, выявлен более высокий риск развития ХТЭЛГ, что позволяет выделить группу больных для дальнейшего активного наблюдения.

3. Уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида является наиболее информативным лабораторным показателем для объективизации изменений функционального статуса больных ХТЭЛГ. Величина NT-proBNP \geq 708 пг/мл коррелировала с более тяжелым функциональным классом (III-IV) ($r = 0,858$, $p = 0,001$) и снижением дистанции в тесте шестиминутной ходьбы ($r = -0,55$, $p = 0,02$), а значение > 1000 пг/мл может ассоциироваться с большим риском летальности (ОР – 10,21; 95%-й ДИ 2,51–42,74; $p = 0,024$).

4. Признаки ремоделирования правых и левых отделов сердца выявлены у 100% больных ХТЭЛГ. Важными показателями систолической дисфункции правого желудочка являлось снижение TAPSE, расширение правого предсердия и повышение индекса Tei. Нарушение диастолической функции правого желудочка выявлено у всех пациентов с ХТЭЛГ, преимущественно по 1-му типу. При анализе систолической функции левого желудочка у пациентов с ХТЭЛГ выявлено значимое снижение конечно-систолического объема и конечно-диастолического объема, а также снижение ударного объема.

5. Опросник качества жизни SF-36 позволяет комплексно оценить различные составляющие физического и психоэмоционального состояния больных ХТЭЛГ. Показатели общего состояния и активности пациентов снижались с увеличением степени ЛГ ($r = -0,86$, $p = 0,028$), ФК ЛГ ($r = -0,78$, $p = 0,03$), размеров правого предсердия ($r = -0,89$, $p = 0,034$) и уменьшением дистанции в тесте шестиминутной ходьбы ($r = 0,76$, $p = 0,03$), причем у женщин данное снижение было больше, чем у мужчин ($p = 0,033$ по шкале физического функционирования). Анализ параметров качества жизни в динамике через 12 месяцев продемонстрировал значимое улучшение по уровню психического здоровья и эмоционального фона, физического функционирования у 50% больных общей группы ХТЭЛГ, которым проводилась таргетная терапия или выполнена легочная эндартерэктомия.

6. Опросник качества жизни CAMPHOR в отличие от EmPHasis-10 показал сильную корреляционную связь как с показателями физического компонента SF-36 ($r = -0,758$, $p = 0,024$), так и с показателями психоэмоционального компонента SF-36 ($r = -0,715$, $p = 0,032$), что позволяет предложить данный опросник в качестве основного при динамическом наблюдении пациентов с ХТЭЛГ на амбулаторном этапе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На госпитальном этапе ведения пациентов с ТЭЛА в остром периоде рекомендовано проведение скрининга на панель тромбофилий (преимущественно мутаций фолатного цикла, в гене фибриногена, а также V, VII и XII фактора свертываемости) при отсутствии других причин развития ВТЭ.

2. Показана высокая частота встречаемости гипергомоцистеинемии у пациентов с ХТЭЛГ, что требует проведения медикаментозной коррекции (назначение препаратов фолиевой кислоты).

3. Пациенты молодого возраста, перенесшие массивную или субмассивную ТЭЛА, имеющие высокий риск по шкале GRACE, должны наблюдаться у терапевта в течение 1 года с контролем ЭхоКГ показателей (СДЛА, размеры ПП и ПЖ) в динамике (в том числе и у бессимптомных пациентов) с целью оценки возможного формирования ХТЭЛГ.

4. При ведении пациентов с ХТЭЛГ необходимо обращать внимание на уровень Nt-proBNP и размеры ПП. Повышение Nt-proBNP > 1000 пг/мл и увеличение площади ПП > 23 см² могут быть расценены, как неблагоприятный прогностический признак (ОР 10,21 [95%-й ДИ: 2,51; 42,74] и 14,42 [95%-й ДИ: 3,28; 48,71] соответственно).

5. Для всех пациентов с ХТЭЛГ рекомендовано использование опросников КЖ (SF-36, CAMPHOR, EmPHasis-10), в особенности на амбулаторном этапе, как одного из методов оценки общего состояния больного и эффективности проводимого лечения при динамическом наблюдении.

6. С учетом полученных данных разработаны алгоритмы ведения пациентов с ТЭЛА как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах при многомесячном наблюдении.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Шеменкова, В.С. Клинический случай формирования хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии у пациентки с наследственной тромбофилией / А.А. Клименко, В.С. Шеменкова, Д.П. Котова, Н.А. Демидова, Д.А. Аничков // Клиницист. – 2016. - №3. – С. 64-68.
2. Шеменкова, В.С. Использование опросника SF-36 в оценке качества жизни у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, В.С. Шеменкова, А.В. Свет // Клиницист. – 2017. - №3-4. – С. 44-49.
3. Шеменкова, В.С. Оценка процессов ремоделирования сердца при формировании хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / В.С. Шеменкова, Н.А. Шостак, А.А. Клименко, А.А. Богданова, Д.П. Котова // Терапия. – 2018. - №3. – С. 108-112.
4. Шеменкова, В.С. Современный алгоритм диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, В.С. Шеменкова, А.В. Свет // Терапия. 2019. - №4. – С. 113-120.

Тезисы в материалах конференции

1. Шеменкова, В.С. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / В.С. Шеменкова, Н.А. Демидова // VII Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. Вестник РГМУ, специальный выпуск №1. – М., 2012. – С. 168.
2. Шеменкова, В.С. Использование опросника SF-36 в оценке физического и психического состояния пациентов с хронической посттромбоэмболической

- легочной гипертензией / В.С. Шеменкова, А.А. Клименко // I Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной»: сборник материалов конгресса. – М., 2017. – С. 141.
3. Шеменкова, В.С. Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия – психофизические аспекты состояния пациентов / В.С. Шеменкова, Н.А. Шостак, А.А. Клименко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. - №16. – С. 59-60.
 4. Шеменкова, В.С. Оценка процессов ремоделирования сердца у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, В.С. Шеменкова, Д.П. Котова, А.А. Богданова // Российский национальный конгресс кардиологов: сборник материалов конгресса. – СПб., 2017. – С. 624.
 5. Шеменкова, В.С. Оценка качества жизни у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / В.С. Шеменкова, Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.П. Котова // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. - №3. – С.56-57.
 6. Шеменкова, В.С. Роль процессов ремоделирования сердца при формировании хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / В.С. Шеменкова, Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.П. Котова, А.А. Богданова // XII Национальный конгресс терапевтов: сборник тезисов. – М., 2017. – С. 177.
 7. Шеменкова, В.С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: нужен ли скрининг на тромбофилии? / В.С. Шеменкова, Н.А. Шостак, А.А. Клименко, А.И. Ковайкин // 3-й Международный форум антикоагулянтной + антиагрегантной терапии 2018 (ФАКТ plus 2018): сборник тезисов. – М., 2018. – С. 39.
 8. Шеменкова, В.С. Роль тромбофилий в ведении пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / В.С. Шеменкова, А.А. Клименко, Н.А. Шостак, Д.П. Котова, А.И. Ковайкин // II Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной»: сборник материалов конгресса. – М., 2018. – С. 59.
 9. Шеменкова, В.С. Проблема хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в РФ – опыт создания регистра в условиях многопрофильного

стационара / В.С. Шеменкова, А.А. Клименко, Н.А. Шостак // III Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной»: сборник материалов конгресса. – М., 2019. – С. 87.

10. Шеменкова, В.С. Оценка качества жизни у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / В.С. Шеменкова, А.А. Клименко, Н.А. Шостак // 15 Национальный конгресс терапевтов: сборник тезисов. – М., 2020. – С. 127-128.
11. Shemenkova, V.S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated with thrombophilia: more than meets the eye / A.A. Klimenko, V.S. Shemenkova, N.A. Shostak // 14th European congress of Internal medicine. – Moscow, 2015. – P. 35.
12. Shemenkova, V.S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and thrombophilia: what should we know? / V. Shemenkova, A. Klimenko, N. Shostak // XXVI Congress of the Internal society of thrombosis and haemostatis and 63rd Annual scientific and standardization committee (SSC) meeting. – Berlin, 2017. – P. 1127.

Список сокращений

ДИ	доверительный интервал
КДО	конечно-диастолический объем
КЖ	качество жизни
КПОС	катетеризация правых отделов сердца
КСО	конечно-систолический объем
ЛА	легочная артерия
ЛГ	легочная гипертензия
ЛЖ	левый желудочек
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
НУП	натрийуретический пептид
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПЖ	правый желудочек
ПП	правое предсердие
СВ	сердечный выброс
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
СН	сердечная недостаточность

Ср.ДЛА	среднее давление в легочной артерии
ТШХ	тест 6-минутной ходьбы
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
УЗАС	ультразвуковое ангиосканирование
УО	ударный объем
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ХТЭБ	хроническая тромбоэмболическая болезнь
ХТЭЛГ	хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
GRACE	шкала риска развития острого коронарного события
MCS	душевное благополучие
MH	психическое здоровье
Nt-proBNP	N-концевой мозговой натрийуретический пептид
PCS	физическое благополучие
PESI	индекс тяжести пациентов с тромбоэмболией легочной артерии
PF	физическое функционирование
RE	ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
RP	ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием
SF	социальное функционирование
TAPSE	систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца
VT	жизненная активность