

# ХРОНИЧЕСКАЯ ПОСТЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.А. Клименко, Н.А. Шостак, Н.А. Демидова, И.В. Новиков

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Контакты: Наталья Александровна Демидова ntverdova@yandex.ru

*В обзоре представлены данные о частоте развития хронической постэмболической легочной гипертензии после тромбоэмболии легочной артерии, описаны врожденные и приобретенные аномалии коагуляции у пациентов с венозным тромбоэмболизмом. Рассмотрены потенциальные факторы формирования хронической постэмболической легочной гипертензии, а также некоторые медицинские состояния и заболевания, способствующие развитию легочной гипертензии после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии.*

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, хроническая постэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, врожденная тромбофилия

## CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION: NEW ASPECTS OF THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF THE DISEASE

A.A. Klimenko, N.A. Shostak, N.A. Demidova, I.V. Novikov

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Russian Agency for Health Care, Moscow

*The review presents data on the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary thromboembolism and describes congenital and acquired coagulation abnormalities in patients with venous thromboembolism. It considers the potential factors of development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and some medical conditions and diseases, which favors the development of pulmonary hypertension after prior pulmonary thromboembolism.*

**Key words:** pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary thromboembolism, congenital thrombophilia

### Введение

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЛГ) — патологическое состояние, вызванное возникновением хронической окклюзии или стеноза легочного артериального русла после выполнения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и чреватое развитием хронического легочного сердца [1]. Диагноз легочной гипертензии (ЛГ) устанавливают при повышении среднего давления в легочной артерии (ЛА) >25 мм рт. ст. [2].

ХПЛГ ранее считали крайне редким осложнением ТЭЛА. Так, по данным К.М. Moser et al. [3], после исчезновения симптомов массивной ТЭЛА приблизительно у 0,01 % больных происходит развитие ХПЛГ. В исследовании V. Pengo et al. [4] показано, что через 3 мес после перенесенного первого эпизода ТЭЛА частота развития ХПЛГ, сопровождающейся клиническими проявлениями, составила 0 %, через 6 мес — 1 %, через год — 3,1 %, а через 2 года — 3,8 %. В данном исследовании диагноз ХПЛГ устанавливали при повышении систолического давления в ЛА

(СДЛА) >40 мм рт. ст. и среднего давления в ЛА, измеренного при ангиографии, >25 мм рт. ст., давление заклинивания в ЛА у всех пациентов было нормальным. В настоящее время благодаря более широкому применению доплерэхокардиографии с определением СДЛА отмечено повышение частоты выявления ХПЛГ [5]. Точных данных о распространенности этого заболевания в Российской Федерации нет.

Многими исследователями продемонстрировано, что прогноз у пациентов с ХПЛГ крайне неблагоприятный. При персистирующей окклюзии легочного ствола и его главных ветвей продолжительность жизни больных не превышает 3—4 лет [6]. В исследовании J. Lewczuk et al. [7] из 53 пациентов с ХПЛГ, наличие которой было подтверждено с помощью ангиографии, в течение 6 лет умерли 16 (32 %) больных, при этом среднее давление в ЛА составляло  $51 \pm 21$  мм рт. ст. В группе пациентов, выживших после ТЭЛА, данный показатель был равен около 30 ( $30 \pm 15$ ) мм рт. ст. До проведения эффективного лечения выживаемость больных была низкой: двухлетняя выживаемость па-

циентов со средним давлением в ЛА  $> 50$  мм рт. ст. составила 20% [8]. Часто от прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности умирают люди молодого и среднего возраста, не имевшие до развития ТЭЛА никаких других заболеваний [9]. В исследовании V. Pengo et al. [4], включившем 223 больных, перенесших ТЭЛА, показано, что средний возраст пациентов с ХПЛГ ( $n=18$ ) составляет  $48,6 \pm 18,5$  года.

#### Клинические проявления ХПЛГ

Симптомы ЛГ неспецифичны. Наиболее часто больные предъявляют жалобы на возникновение одышки, кашля при физической нагрузке, кровохарканья. Важно, что у многих пациентов с ХПЛГ в анамнезе нет указаний на перенесенную ТЭЛА, что затрудняет своевременную диагностику заболевания. Так, по данным M. Riedel et al. [8], из 76 больных ХПЛГ 13 (17%) не имели в анамнезе указаний на перенесенную ранее ТЭЛА (не отмечали внезапно возникшей одышки, болей в грудной клетке, кровохарканья, не страдали пневмонией или плевритом) [8]. Доминирующей жалобой больных была одышка, постепенно нарастающая в течение от 1 года до 9 лет. Диагноз ХПЛГ у пациентов без подтвержденной ранее ТЭЛА был установлен с помощью ангиографии, при выполнении которой были выявлены значительные дефекты перфузии, отсутствие свежих тромбов в ЛА, а при венографии — посттромботические изменения в венах нижних конечностей. В исследовании также было показано, что данная группа пациентов отличается наиболее тяжелым течением заболевания: при катетеризации сердца среднее давление в ЛА еще при первичном осмотре составляло  $54,5 \pm 19,3$  мм рт. ст. в отличие от пациентов с ХПЛГ с установленной ТЭЛА в анамнезе (среднее давление в ЛА  $16,1 \pm 3,5$  мм рт. ст.) и рецидивирующей ТЭЛА (среднее давление в ЛА  $24,9 \pm 18,8$  мм рт. ст.). Смертность больных ХПЛГ без ТЭЛА в анамнезе также была наивысшей: из 13 пациентов через 2,8 года умерли 9 (69%) в отличие от группы пациентов с диагностированной ранее ТЭЛА (ни один из 14 больных не скончался от ЛГ) и рецидивирующей ТЭЛА (из 24 пациентов умерли 4 — 16%). У всех умерших от ЛГ больных при катетеризации сердца среднее давление в ЛА составляло  $> 30$  мм рт. ст. [8, 9].

#### Факторы, способствующие формированию и прогрессированию ХПЛГ

Почему же у одних пациентов, перенесших ТЭЛА, развивается ХПЛГ, а у других — нет? Известно, что резорбция тромбов происходит с помощью локального тромболизиса с полным восстановлением проходимости легочного артериального русла. Однако в некоторых случаях по невыясненным причинам резорбции не происходит, и эмболы превращаются в организованные сгустки внутри ЛА. Возможно, в этот процесс вносят вклад нарушения гемостаза или фибринолиза, а также рецидивирующие эмболии [10].

В настоящее время ученые продолжают изучать врожденные и приобретенные аномалии коагуляции у пациентов с венозным тромбозом и ХПЛГ.

Выявлены следующие факторы риска развития венозного тромбоза [11]:

- дефицит антитромбина;
- мутация в гене протромбина (*G20210A*);
- дефицит протеинов С (АПС) и S;
- дисфибриногенемия;
- мутация фактора V Leiden;
- гипергомоцистеинемия;
- повышенное содержание факторов VIII, IX, XI;
- наличие антикардиолипидных антител и волчаночного антикоагулянта.

Фактор V Leiden и мутация в гене протромбина (*G20210A*) являются генетическими тромбофилиями, ассоциирующимися с повышением прокоагулянтной активности крови. Вследствие точечной мутации гена V фактор утрачивает способность инактивироваться протеином С, что способствует повышению уровня активированного фактора V в плазме и усилению образования тромбина. Резистентность фактора V к АПС — одна из самых распространенных форм гематогенной тромбофилии. Риск развития венозных тромбозов у гетерозигот при этой аномалии возрастает в 3–8, а у гомозигот — в 80 раз. Мутация в гене протромбина (*PTG20210A*) ассоциируется с повышением плазменного уровня протромбина, что приводит в случае гетерозиготной мутации к повышению риска развития венозных тромбозов в 3 раза [12].

Остается неясным вопрос о влиянии тромбофилии на процесс формирования и прогрессирования ХПЛГ [13]. Так, в исследовании I.M. Lang et al. [14], включившем небольшое число пациентов, не было выявлено повышения частоты встречаемости фактора V Leiden по сравнению с данным показателем в группе контроля [14]. В исследовании J. Suntharalingam et al. [15] на большой популяции больных (214 пациентов с ХПЛГ и 200 здоровых человек группы контроля) было показано, что при ХПЛГ частота встречаемости мутации V Leiden выше, чем в группе контроля, однако эти различия не были достоверными ( $p=0,051$ ) [15]. Позднее S.L. Wong et al. [16] было установлено, что у 29% пациентов с ХПЛГ имела место гетерозиготная мутация в гене фактора V Leiden, а при ЛГ, не связанной с ТЭЛА, частота встречаемости этой мутации составила всего 7,8%. Необходимо отметить, что в этом исследовании был небольшой объем выборки.

Существование дефицита антитромбина — естественного антикоагулянта, который в норме связывается с тромбином и некоторыми активированными факторами свертывающей системы крови, приводит к увеличению риска возникновения венозной тромбоэмболии в 19–50 раз [17]. При наличии дефицита протеина С риск развития венозной тромбоэмболии возрастает в 6,5–15,0 раз, дефицита протеина S —

в 5–10 раз по сравнению с общей популяцией [17, 18]. У больных ХПЛГ в исследовании, включавшем 46 пациентов, частота встречаемости дефицита антитромбина, протеина С и S не отличалась от таковой в группе контроля ( $n=100$ ) и у больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией – ИЛАГ ( $n=64$ ) [19]. В общей популяции дефицит антитромбина составляет 0,02–0,04 [19], протеина С – 0,2–0,4 [19], протеина S – 0,003–2,000% [17, 18].

Данные о выявлении антифосфолипидных антител в крови больных ХПЛГ противоречивы. Так, в исследовании C.L. Wong et al. [16], включавшем 45 больных ХПЛГ, не отмечено повышения уровня антител к фосфолипидам. Однако в более ранней работе M. Wolf et al. [19] было показано, что из 116 больных, страдающих ХПЛГ, у 21,5% имели место повышенные титры антикардиолипидных антител, причем у половины из них титр антител был высоким. У пациентов с ИЛАГ ( $n=83$ ) антикардиолипидные антитела были обнаружены в 9,5% случаев. По данным J.S. Ginsberg et al. [20], частота встречаемости антифосфолипидных антител в общей популяции составляет 2–5%, однако в исследовании И.Н. Бокаревой и соавт. [21] этот показатель был значительно ниже (0,17–0,24%). Появление антифосфолипидных антител чаще всего связано с наличием аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка), однако они могут быть также обнаружены при вирусных инфекциях, лимфопролиферативных заболеваниях и первичном антифосфолипидном синдроме [22]. Повышенные титры антикардиолипидных антител у пациентов с ХПЛГ в отличие от больных ИЛАГ сочетались с выявлением волчаночного антикоагулянта [19]. Авторы предположили, что наличие низких титров антифосфолипидных антител при ИЛАГ вероятнее всего является следствием эндотелиальной дисфункции. Обнаружение при ХПЛГ волчаночного антикоагулянта и высоких титров антифосфолипидных антител может свидетельствовать о непосредственном их участии в патогенезе данного заболевания [19].

В исследовании, проведенном D. Bonderman et al. [23] и включавшем 122 больного ХПЛГ, было отмечено, что у 41% пациентов имело место наличие повышенных ( $>230$  МЕ/дл) уровней плазменного фактора VIII [23]. Ранее было установлено, что превышение уровня фактора VIII в плазме  $>150$  МЕ/дл приводит к пятикратному увеличению риска возникновения первого эпизода венозного тромбоза в отличие от состояния, когда уровень фактора VIII составляет  $\leq 100$  МЕ/дл [24]. Фактор VIII способствует ускорению в 4 раза активации промежуточного фактора IXa в фактор X. Устойчивость и активность фактора VIII в значительной степени зависят от фактора фон Виллебранда — адгезивного гликопротеида, синтезируемого мегакариоцитами и эндотелиальными клетками. Фактор VIII играет важную роль в патогенезе ХПЛГ за счет участия в развитии вторичного тромбоза *in situ*, являющегося пусковым механизмом

для формирования ХПЛГ [25]. Наличие повышенных уровней факторов VIII и фон Виллебранда ( $>1,5$  Ед/мл) было зарегистрировано у пациентов с ХПЛГ и в исследовании C.L. Wong et al. [16], причем это повышение не было ассоциировано с увеличением уровня фибриногена и функционального класса (ФК) ЛГ по NYHA в отличие от пациентов с нетромботической этиологией ЛГ, что также доказывает, по мнению авторов, первостепенную роль тромбоза в патофизиологии ХПЛГ. Высокое содержание фактора VIII в плазме при ХПЛГ генетически детерминировано и не является следствием эндотелиальной дисфункции, как при ИЛАГ, поскольку сохраняется после тромбэндартерэктомии [19].

Также установлено, что наличие различных аномалий структуры фибрина может приводить к развитию ХПЛГ после перенесенной ТЭЛА. В исследовании A. Timothy et al. у 15% пациентов с ХПЛГ обнаружены 5 различных видов дисфибриногенемии [26]. Наличие аномального фибриногена в кровяном сгустке приводит к тому, что волокна фибрина становятся более толстыми и труднее подвергаются лизису [27]. В исследовании J. Suntharalingam et al. [15], посвященном изучению полиморфизма генов фибриногена, у пациентов с ХПЛГ, по сравнению с контрольной группой, была выявлена достоверно более частая встречаемость определенного генотипа фибриногена Aa (*Thr312Ala* genotype). Ранее было отмечено, что этот генотип ассоциировался с повышением риска развития ТЭЛА и резистентностью к тромболитической терапии.

Помимо нарушения коагуляции в формировании ХПЛГ могут участвовать следующие потенциальные факторы риска:

- рецидивирующий характер эмболии;
- большой перфузионный дефицит;
- молодой возраст пациентов;
- идиопатический характер легочной эмболии.

Неоднократно было показано, что рецидивирующая ТЭЛА ассоциируется с повышением риска развития ХПЛГ [4, 28]. Частота возникновения рецидивов тромбоза эмболии после первого эпизода даже на фоне применения оральных антикоагулянтов через 6 мес и через год составляет 6,5 и 8,0%, а уровень смертности — 12,5 и 13,4% соответственно [4].

В популяционном исследовании, включавшем 687 пациентов с ХПЛГ, наряду с рецидивирующей ТЭЛА, с повышенным риском развития этого заболевания были ассоциированы также следующие состояния [29]:

- спленэктомия;
- желудочково-предсердные шунты для лечения гидроцефалии;
- инфицированный водитель ритма;
- хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника);
- миелоэритроцитозные заболевания;
- наличие волчаночного антикоагулянта или антифосфолипидных антител.

В исследовании D. Bonderman et al. [30] к перечисленным выше факторам риска развития ХПЛГ были добавлены такие состояния, как терапия тиреоидными гормонами и указание в анамнезе на злокачественное новообразование.

В том же исследовании установлено, что продолжительность жизни больных, не имевших медицинских состояний, значительно выше, а периоперационная смертность после осуществления тромбэндартерэктомии — ниже, чем таковые в группе пациентов с наличием ассоциированных медицинских состояний (24% против 9%). При этом четкой связи между худшей выживаемостью пациентов с ХПЛГ и медицинскими ассоциированными состояниями и наличием этих заболеваний не выявлено [29]. На данном этапе механизмы формирования ХПЛГ при наличии медицинских ассоциированных состояний до конца еще не изучены. Интерес представляет тот факт, что пол, возраст, сердечный

индекс, среднее давление в ЛА, ФК хронической сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации, наличие антикардиолипидных антител и/или волчаночного антикоагулянта не были значимыми предикторами выживаемости пациентов с ХПЛГ [29].

### Заключение

В настоящее время ХПЛГ остается недостаточно изученной патологией. Это «загадочное», по выражению D. Bonderman, заболевание лишено классических факторов риска развития венозного тромбоза [23]. Установлено, что у больных ХПЛГ чаще, чем в общей популяции, наблюдается повышение уровней плазменного фактора VIII, антикардиолипидных антител, наличие различных аномалий структуры фибрина. Однако о влиянии этих нарушений на формирование ЛГ после ТЭЛА до сих пор точно не известно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Флебология 2010;(1):1–37.
2. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B., et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573–619.
3. Moser K.M., Auger W.R., Fedullo P.F. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;81:1735–43.
4. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H., et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–64.
5. Lang I.M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension — not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;350:2236–8.
6. Dixon J.E., King M.A. Images in clinical medicine. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;344(6):644.
7. Lewczuk J., Piszko P., Jagas J., et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119(3):818–23.
8. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151–8.
9. Bleasdale R., Frenneaux M. Prognostic importance of right ventricular dysfunction. *Heart* 2002;88:323–4.
10. Darteville P., Fadel E., Mussot S., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637–48.
11. Simpson E.L., Stevenson M.D., Rawdin A., Papaioannou D. Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism: systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2009;13(2):1–91.
12. Martinelli I., Bucciarelli P., Margaglione M., et al. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol* 2000;111:1223–9.
13. Lang I., Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:568–70.
14. Lang I.M., Klepetko W., Pabinger I. No increased prevalence of the factor V mutation in chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Thromb Haemost* 1996;76:476–7.
15. Suntharalingam J., Goldsmith K., van Marion V., et al. Fibrinogen Aalpha Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;31:736–41.
16. Wong C.L., Szydlo R., Gibbs S., Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(3):201–6.
17. Mansilha A., Araujo F., Severo M., et al. Genetic polymorphisms and risk of recurrent deep venous thrombosis in young people: prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:545–9.
18. Várela M.L., Adamczuk Y.P., Forastiero R.R., et al. Major and potential prothrombotic genotypes in a cohort of patients with venous thromboembolism. *Thromb Res* 2001;104:317–24.
19. Wolf M., Boyer-Neumann C., Parent F., et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;15:395–9.
20. Ginsberg J.S., Wells P.S., Brill-Edwards P., et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685–91.
21. Бокарева И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. М.: МИА, 2009.
22. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1301–36.
23. Bonderman D., Turecek P.L., Jakowitsch J., et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003;90:372–6.
24. Koster T., Blann A.D., Briet E., et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152–5.
25. Egermayer P., Peacock A.J. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000;15:440–8.
26. Morris T.A., Marsh J.J., Chiles P.G., et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 2009;114(9):1929–36.
27. Carr M.E. Jr., Alving B.M. Effect of fibrin structure on plasmin-mediated dissolution of plasma clots. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6(6):567–73.
28. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–72.
29. Bonderman D., Skoro-Sajer N., Jakowitsch J. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115:2153–8.
30. Bonderman D., Wilkens H., Wákounig S., et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):325–31.