

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОСТТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТКИ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ

А.А. Клименко¹, В.С. Шеменкова¹, Д.П. Котова², Н.А. Демидова¹, Д.А. Аничков¹

¹Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8

Контакты: Виктория Сергеевна Шеменкова vshemenkova@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай формирования и течения хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) у пациентки с рецидивирующей тромбоемболией легочной артерии (ТЭЛА) и наследственной тромбофилией.

Материалы и методы. Пациентка К., 50 лет, поступила в 1-е терапевтическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на одышку, возникающую в покое и усиливающуюся при минимальной физической нагрузке, сухой кашель, чувство тяжести за грудиной, отеки нижних конечностей (больше правой). В анамнезе — тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА; спленэктомия и длительное лечение глюкокортикостероидными средствами по поводу тромбоцитопенической пурпуры. За время нахождения в стационаре больной проведен ряд исследований: оценка лабораторных показателей в динамике, эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография легочной артерии и ветвей с контрастированием, перфузионная сцинтиграфия легких, катетеризация правых отделов сердца.

Результаты. В ходе обследования у пациентки выявлены множественные сегментарные и субсегментарные дефекты перфузии обоих легких, эхокардиографические признаки легочной гипертензии (ЛГ), подтвержденные данными катетеризации правых отделов сердца. Также диагностирована наследственная тромбофилия. Пациентка была включена в регистр больных ЛГ, рекомендовано проведение тромбэндартерэктомии и назначение лекарственных средств, утвержденных к применению у больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ-специфической терапии).

Заключение. В данном клиническом случае отражены особенности течения, алгоритм диагностики и ведения пациентов с ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА.

Ключевые слова: хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбоемболия легочной артерии, лечение хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии, тромбофилия, легочная гипертензия, венозный тромбоемболизм, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ЛАГ-специфическая терапия, риюцигуат, тромбэндартерэктомия

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-64-68

CHRONIC POST-THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION DEVELOPMENT IN A PATIENT WITH HEREDITARY THROMBOPHILIA: A CASE REPORT

A.A. Klimenko¹, V.S. Shemenkova¹, D.P. Kotova², N.A. Demidova¹, D.A. Anichkov¹

¹Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²N.I. Pirogov First City Clinical Hospital, Moscow Health Department; 8 Leninskiy Prospect, Moscow 117049, Russia

Objective: to describe a clinical case of chronic post-thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) development and progression in a patient with recurrent pulmonary thromboembolism (PTE) and hereditary thrombophilia.

Materials and methods. Patient K., female, 50 years old, was hospitalized in the 1st therapeutic department of N.I. Pirogov First City Clinical Hospital with complaints of shortness of breath, occurring at rest and exacerbating after minimal physical activity, dry cough, chest heaviness, swelling of the lower extremities (mainly right one). The patient had a history of deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremities, PTE, splenectomy, and long glucocorticosteroid drugs intake for thrombocytopenic purpura. The patient underwent different examinations in the hospital, including evaluation of laboratory tests in dynamics, echocardiography, contrast-enhanced multislice computed tomography of the pulmonary artery and its branches, perfusion lung scintigraphy, right heart catheterization.

Results. After examination the patient was diagnosed with multiple segmental and subsegmental perfusion defects of both lungs; we also observed signs of pulmonary hypertension (PH) at echocardiography, proved by right heart catheterization. Also the patient was diagnosed with inherited thrombophilia. The patient was included in the register of PH-patients, thromboendarterectomy together with administration of special medications, approved for use in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH-specific therapy) were recommended.

Conclusion. This article describes the main features of CTEPH, its diagnostics and treatment in patients with CTEPH after PTE.

Key words: chronic post-thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary thromboembolism, treatment of chronic post-thromboembolic pulmonary hypertension, thrombophilia, pulmonary hypertension, venous thromboembolism, deep venous thrombosis of the lower extremities, PAH-specific therapy, riociguat, thromboendarterectomy

Введение

В ряде случаев после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) не происходит полноценной реканализации легочного русла и эмболические массы лизируются частично, замещаются соединительной тканью и изменяют просвет легочных сосудов, что приводит к формированию хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) [1]. ХТЭЛГ является редким заболеванием, частота встречаемости которого составляет около 5–10 случаев на 1 млн населения в год [2]. В исследовании V. Rengo и соавт. показано, что через 3 мес после перенесенного первого эпизода ТЭЛА частота развития ХТЭЛГ, сопровождающейся клиническими проявлениями, составила 0 %, через 6 мес – 1 %, через год – 3,1 %, а через 2 года – 3,8 % [3]. Симптомы легочной гипертензии (ЛГ) неспецифичны. Наиболее часто больные предъявляют жалобы на возникновение одышки, кашля при физической нагрузке, кровохарканья. Важно, что у многих пациентов с ХТЭЛГ в анамнезе нет указаний на перенесенную ТЭЛА, что затрудняет своевременную диагностику заболевания [4].

Описание случая

Пациентка К., 50 лет, обратилась в приемное отделение ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова 24.02.2016 с жалобами на одышку, возникающую в покое и усиливающуюся при минимальной физической нагрузке, сухой кашель, чувство тяжести за грудиной, отеки нижних конечностей (больше правой).

В 2003 г. установлен диагноз идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, проводилась терапия преднизолоном в дозе 120 мг с положительным эффектом. В дальнейшем отмечались рецидивы заболевания, в связи с чем назначалась терапия азатиоприном, выполнена спленэктомия. Пациентка постоянно находилась на учете у гематолога, с 2006 г. достигнута стойкая ремиссия. В 2007 г. перенесла острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейне правой средней мозговой артерии с хорошим восстановлением мозговых функций. В сентябре 2013 г. больная находилась на стационарном лечении по поводу тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), получала антикоагулянтную терапию варфарином в течение 6 мес, целевой уровень значений международного нормализованного отношения (МНО) достигался не всегда.

В марте 2014 г. внезапно появились и постепенно прогрессировали одышка, сухой кашель, в связи с чем пациентка обратилась к терапевту в поликлинику по месту жительства. С учетом данных рентгенографии

органов грудной клетки (выявлены очагово-инфильтративные изменения в нижних отделах правого легкого) был поставлен диагноз правосторонней нижнедолевой пневмонии, проводилась антибактериальная терапия с положительным клиническим эффектом, рентгенологический контроль не выполнялся. В дальнейшем отмечалось постепенное ухудшение состояния – нарастание одышки с возникновением ее эпизодов в покое, снижение толерантности к физическим нагрузкам. В декабре 2015 г. у пациентки появились эпизоды кровохарканья, выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легочной артерии и ее ветвей с контрастированием, получена картина тромбоэмболии сегментарных артерий S_8 сегмента левого легкого, S_{10} сегмента правого легкого с признаками инфарктной пневмонии. Пациентка госпитализирована в районную больницу г. Зеленограда, где проводилась антикоагулянтная терапия (ривароксабан 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед с дальнейшим переходом на прием 20 мг/сут) и антибактериальная терапия, тромболитис не проводился, пациентка выписана из стационара в стабильном состоянии, однако одышка сохранялась. В конце февраля 2016 г. больная вновь отметила усиление одышки, повышение температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$, эпизоды кровохарканья. По скорой медицинской помощи пациентка была госпитализирована в отделение реанимации ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова, после стабилизации состояния переведена в 1-е терапевтическое отделение.

При поступлении общее состояние тяжелое. Гиперстенический тип телосложения (масса тела – 106 кг, рост – 161 см). Кожные покровы бледные. Отеки голеней и стоп, больше справа. В легких дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах с обеих сторон, хрипы не прослушиваются. Частота дыхательных движений 24 в минуту (сатурация кислорода 89 %). Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент 2-го тона над легочной артерией. Частота сердечных сокращений 94 уд./мин. Артериальное давление 110/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

При обследовании в биохимическом анализе крови и анализе мочи значимых отклонений от нормы нет. В клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз до $13,8 \times 10^9/\text{л}$; повышение скорости оседания эритроцитов до 71 мм/ч; уровень С-реактивного белка повышен до 133 мг/л. По данным ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей имеются признаки реканализации малоберцовой и подколенной вен справа,

данных за острый тромбоз не получено. При проведении МСКТ-ангиографии легочной артерии и ее ветвей – картина субмассивной ТЭЛА (7 баллов) с инфарктной пневмонией в S_9 и S_{10} сегментах правого легкого и в S_4 , S_5 , S_{8-10} сегментах левого легкого, умеренный левосторонний гидроторакс (рис. 1). По данным эхокардиографии в динамике – дилатация правых отделов сердца, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 66 мм рт. ст. (см. таблицу). Для исключения других возможных причин ЛГ выполнена спирометрия, данных за обструктивные изменения не получено. Тест с 6-минутной ходьбой не проводился, учитывая одышку в покое, что было расценено как IV функциональный класс (ФК). Оценка больной одышки по Боргу – 6 баллов. Учитывая молодой возраст, наличие в анамнезе ОНМК по ишемическому типу, ТГВ, неоднократные эпизоды ТЭЛА, пациентке проведен скрининг на наследственные тромбофилии. Выявлена наследственная гематогенная тромбофилия: гомозиготные мутации в генах активатора плазминогена (*SERPINE 4G/4G*) и VII фактора свертываемости (*A/A*); гетерозиготные мутации в генах XIII фактора свертываемости (*Val/Leu*) и интегрин- α_2 (*C/T*). Пациентке выполнена перфузионная сцинтиграфия легких – картина нарушения перфузии обоих легких: поражение сегментарных (4, 5, 8–10) и субсегментарных (2, 3, 6) ветвей легочной артерии слева; сегментарной (1) и субсегментарных (2, 8, 9) ветвей легочной артерии справа (рис. 2). Учитывая имеющиеся данные, для оценки давления в правых отделах сердца, в том числе давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), в целях подтверждения диагноза ХТЭЛГ и определения дальнейшей тактики ведения пациентки проведена катетеризация правых отделов сердца. Давление в правом предсердии – 3 мм рт. ст., в правом желудочке – 5 мм рт. ст., в легочной артерии – 39 мм рт. ст., ДЗЛА – 8 мм рт. ст.

На основании проведенного обследования пациентке был поставлен диагноз: ХТЭЛГ II степени, IV ФК. Наследственная гематогенная тромбофилия: гомозиготная мутация в генах активатора плазминогена, VII фактора; гетерозиготные мутации в генах XIII фактора

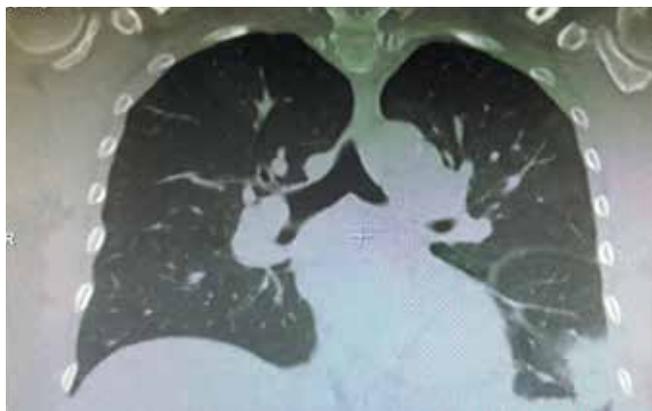


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма легочной артерии и ее ветвей

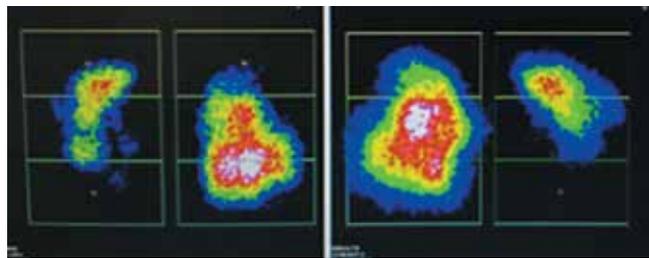


Рис. 2. Перфузионная сцинтиграфия легких пациентки К.

Эхокардиографические показатели больной К. в динамике

Показатель	24.02.2016	14.03.2016	01.04.2016
СДЛА, мм рт. ст.	78–83	66	65
Трикуспидальная регургитация	II–III степени	II–III степени	I–II степени
ПП, см	5,9 × 6,0	5,5 × 5,8	4,0 × 5,6
ПЖ, см	5,2	5,1	3,7
НПВ, см	2,4; коллабирует < 50 %	2,4; коллабирует < 50 %	1,8; коллабирует 50 %

Примечание. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; НПВ – нижняя полая вена.

и интегрин- α_2 . Посттромботическая болезнь нижних конечностей. Хроническая венозная недостаточность СЗ по CEAR. Рецидивирующая ТЭЛА от 2015 г., 2016 г. хроническая сердечная недостаточность IIIA стадии, IV ФК. Ожирение III степени. ОНМК от 2006 г. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (анамнестически). Спленэктомия от 2006 г.

Пациентке рекомендована медикаментозная терапия: дилтиазем 180 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 20 мг/сут, верошпирон 50 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, фозиноприл 5 мг/сут, проведение оксигенотерапии с помощью кислородного концентратора с контролем сатурации более 90 % в покое и при физической нагрузке. На фоне проводимого лечения отмечалось улучшение состояния – уменьшилась одышка (нет одышки в покое), исчезли отеки нижних конечностей, увеличилась сатурация кислорода до 96–98 %, по данным контрольной МСКТ легких данных за пневмонию нет. В дальнейшем для решения вопроса о специфическом лечении ХТЭЛГ больная включена в российский регистр по ЛГ. Также пациентка консультирована кардиохирургами для решения вопроса о возможности проведения оперативного вмешательства. Рекомендовано выполнение тромб-эндартерэктомии после снижения массы тела. В целях профилактики дальнейшего прогрессирования ХТЭЛГ пациентке было показано назначение лекарственных средств, утвержденных к применению у больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ-специфической терапии): риоцигуат с титрованием дозы каждые 2 нед до максимально переносимой (2,5 мг 3 раза в сутки).

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует формирование и дальнейшее течение ХТЭЛГ у пациентки после рецидивирующей ТЭЛА.

Почему же у одних пациентов, перенесших ТЭЛА, развивается ХТЭЛГ, 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 резорбция не происходит, и эмболы превращаются в организованные сгустки внутри легочной артерии. Возможно, в этот процесс вносят вклад нарушения гемостаза или фибринолиза, а также рецидивирующие эмболии. В настоящее время ученые продолжают изучать врожденные и приобретенные аномалии коагуляции у пациентов с венозными тромбоэмболиями (ВТЭ) и ХТЭЛГ [4]. Из патологии свертывающей системы у больных с ВТЭ, а в дальнейшем и с формированием ХТЭЛГ наиболее часто выявляют волчаночный антикоагулянт (10 %), антифосфолипидные антитела (20 %), повышенную активность VII фактора свертываемости (39 %), мутации генов фибриногена [2, 5, 6]. Помимо нарушения коагуляции в формировании ХТЭЛГ могут участвовать следующие потенциальные факторы риска: рецидивирующий характер эмболии, большой перфузионный дефицит, молодой возраст пациентов и идиопатический характер легочной эмболии [4]. В популяционном исследовании, включавшем 687 пациентов с ХТЭЛГ, наряду с рецидивирующей ТЭЛА с повышенным риском развития этого заболевания были ассоциированы также следующие состояния: спленэктомия, желудочно-предсердные шунты для лечения гидроцефалии, инфицированный водитель ритма, хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника), миелопролиферативные заболевания, наличие волчаночного антикоагулянта или

антифосфолипидных антител [7]. У описанной нами пациентки причинами формирования ХТЭЛГ послужили следующие факторы: наличие наследственной тромбофилии, ожирение, спленэктомия в анамнезе, возможно, прием глюкокортикостероидных средств.

При лечении ХТЭЛГ методом выбора является тромбэндартерэктомия [1], благодаря которой уменьшается одышка, наблюдается улучшение ФК хронической сердечной недостаточности, увеличивается продолжительность жизни пациентов [8, 9]. Наличие тромбов в главных, долевыми и сегментарных легочных артериях, II–IV ФК по классификации Всемирной организации здравоохранения являются показаниями к оперативному лечению. При невозможности оперативного лечения и в случае резидуальной ЛГ разрешено применение ЛАГ-специфической терапии [1], поскольку существуют схожие изменения в дистальных легочных артериях у больных ХТЭЛГ и идиопатической ЛАГ.

В многочисленных исследованиях у больных ХТЭЛГ изучалась эффективность простаноидов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, антагонистов рецепторов эндотелина. С 2014 г. в России для лечения больных с неоперабельной ХТЭЛГ, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения одобрено применение стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата [10].

Заключение

Для решения вопроса о выборе тактики ведения пациентов с ХТЭЛГ (проведение тромбэндартерэктомии и/или назначение ЛАГ-специфической терапии) необходимо проведение определенного диагностического алгоритма [11], что было выполнено нашей пациентке. При подозрении на ХТЭЛГ больного следует направить в специализированный центр для катетеризации правых отделов сердца, легочной ангиографии и решения вопроса об оптимальных методах лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии, 2015 г. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20_L_hypert_2015.pdf. [ESC/ERS recommendations on the diagnostics and treatment of the pulmonary hypertension, 2015. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20_L_hypert_2015.pdf. (In Russ.)].
2. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015. [Pulmonary hypertension. Eds. by: I.E. Chazova, T.V. Martynuk. Moscow: Praktika, 2015. (In Russ.)].
3. 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(22):2257–64.
4. Клименко А.А., Шостак Н.А., Демидова Н.А., Новиков И.В. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: новые аспекты формирования и прогрессирования заболевания. *Клиницист* 2011;5(1):14–7. [Klimenko A.A., Shostak N.A., Demidova N.A., Novikov I.V. Chronic post-embolic pulmonary hypertension: new aspects of disease formation and progressing. *Klinitsist = Clinician* 2011;5(1):14–7. (In Russ.)].
5. Kyrle P.A. Venous thrombosis: who should be screened for thrombophilia in 2014? *Pol Arch Med Wewn* 2014;124(1–2):65–9.
6. Allain J.S., Gueret P., Le Gallou T. et al. Hereditary thrombophilia testing and its therapeutic impact on venous thromboembolism disease: Results from a retrospective single centre study of 162 patients. *Rev Med Interne* 2016;3(10):661–6.
7. Bonderman D., Skoro-Sajer N., Jakowitsch J. et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115(16):2153–8.
8. Robbins I.M., Pugh M.E., Hemnes A.R. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Trends Cardiovasc Med* 2016; pii: S1050–1738(16) 30054–8. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.05.010.

9. Hoeper M.M., Madani M.M., Nakanishi N. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014;2(7):573–82.

10. Т.В. Мартынюк, З.Х. Дадачева, И.Е. Чазова. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Атеротромбоз* 2015;(1):87–98. [Martynyuk T.V.,

Dadacheva Z.Kh., Chazova I.E. Possibilities of the pharmaceutical treatment of the pulmonary hypertension. *Aterotromboz = Atherothrombosis* 2015;(1):87–98. (In Russ.)].

11. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной

гипертензии (I часть). *Терапевтический архив* 2016;88(9):90–101. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Clinical recommendations on the diagnostics and treatment of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension (I part). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2016;88(9):90–101. (In Russ.)].