

*На правах рукописи*

Валиева Зарина Солтановна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ И РАЗРАБОТКА  
НОВЫХ АЛГОРИТМОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С  
НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

3.1.20 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2024

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук

**Мартынюк Тамила Витальевна**

**Официальные оппоненты:**

**Васильцева Оксана Ярославна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник кардиохирургического отделения номер 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Дупляков Дмитрий Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В.П. Полякова»

**Филиппов Евгений Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 по присуждению ученой степени доктора медицинских наук на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, г. Москва ул. Академика Чазова, д.15А) и на сайте <https://cardioweb.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Ускач Татьяна Марковна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – редкая жизнеугрожающая форма легочной гипертензии (ЛГ) с морфологическим субстратом в виде тромботического поражения легочных артерий эластического типа, что определяет потенциальную операбельность больных с возможностью полного регресса заболевания.

Своевременная постановка диагноза ХТЭЛГ затруднительна, так как у 50–60% больных патология развивается при отсутствии предшествующего эпизода острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Сложности ранней диагностики также связаны с малой выраженностью и неспецифичностью клинических проявлений на начальных стадиях заболевания. Средняя продолжительность времени от возникновения первых симптомов ХТЭЛГ до момента установления диагноза в экспертных центрах составляет около 14 мес. [Perke-Zaba J. и соавт., 2011]. Дистальный тип ХТЭЛГ характеризуется сходными с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) морфологическими и гистологическими изменениями. Морфологическими субстратами ХТЭЛГ, так же как и ИЛГ, являются генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование мелких легочных артерий и артериол, что влечет за собой прогрессирующий рост легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и повышение давления в легочной артерии (ДЛА).

С начала XXI века «золотым стандартом» лечения ХТЭЛГ является операция легочной тромбэндартерэктомии (ЛЭЭ). Статус неоперабельности пациента должен быть подтвержден, как минимум, двумя независимыми экспертными центрами. По зарубежным данным, около 60% пациентов к моменту верификации диагноза являются технически неоперабельными [Delcroix M. и соавт., 2016]. После успешной операции ЛЭЭ у большинства больных, по данным российских и зарубежных исследований, возможно достигнуть нормализации ДЛА [Чернявский А.М. и соавт., 2017; Miyahara S. и соавт., 2021]. Однако по данным Европейского регистра, у 10–40% пациентов сохраняется резидуальная ЛГ [Perke-Zaba J. и соавт., 2011]. В настоящее время для пациентов с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ разработана эффективная специфическая терапия, при технической возможности - баллонная ангиопластика легочных артерий.

Пациенты с ХТЭЛГ относятся к категории повышенного риска осложнений при заражении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Высказывалось предположение, что COVID-19 при наличии правожелудочковой недостаточности может привести к увеличению смертности у пациентов с ЛГ [Lee J. и соавт., 2020]. В доступной зарубежной и российской литературе удается обнаружить лишь описания небольших серий клинических случаев, указывающие на низкую заболеваемость и летальность от COVID-19 пациентов с ЛГ.

Таким образом, изучение диагностических подходов, направленных на оценку статуса операбельности, тяжести и прогноза пациентов ХТЭЛГ, а также разработка алгоритмов лекарственной терапии являются актуальными как с научной, так и практической точки зрения.

### **Степень разработанности темы исследования**

Клиническое течение и возможности современной ЛАГ-специфической терапии у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ впервые показаны в европейском регистре [Perke-Zaba J. и соавт., 2011]. Стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат является единственным препаратом ЛАГ-специфической терапии, рекомендованным для лечения пациентов с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ [Ghofrani H. и соавт., 2013]. 2-летняя выживаемость по данным исследования PATENT-2 достигла 93% [Rubin J. и соавт., 2015]. Препарат второй линии - ингаляционный илопрост в большинстве случаев назначается пациентам III-IV функционального класса (ФК); другие ЛАГ-специфические препараты (силденафил, антагонисты рецепторов эндотелина) рекомендованы в качестве препаратов третьей линии [Авдеев С.Н. и соавт., 2021; Чазова И.Е. и соавт., 2021]. Предоперационное назначение специфической терапии операбельным пациентам четко не регламентировано рекомендациями.

В связи с этим требуют дальнейшего изучения аспекты медикаментозного лечения, включая применение комбинированной ЛАГ-специфической терапии, не только у технически неоперабельных больных, но и пациентов с резидуальной ХТЭЛГ, операбельных пациентов с высоким периоперационным риском.

### **Цель исследования**

Установить роль различных методов диагностики в оценке тяжести неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ и особенностей клинического течения заболевания, изучить влияние современной специфической терапии на клинико-функциональный и гемодинамический статус, прогноз пациентов с различными клиническими вариантами неоперабельных форм заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности клинического и гемодинамического статуса при верификации диагноза у неоперабельных больных ХТЭЛГ в сравнении с операбельными пациентами.
2. Провести комплексный анализ показателей клинико-функционального и гемодинамического статуса пациентов с впервые выявленной технически неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ после хирургического лечения.
3. Проанализировать особенности клинико-функционального и гемодинамического статуса технически неоперабельной ХТЭЛГ в сравнении с группой ИЛГ.
4. Оценить эффективность специфической терапии в период предоперационной подготовки операбельных больных и в ходе динамического наблюдения после легочной эндартерэктомии.
5. Изучить эффективность различных стратегий специфической терапии у неоперабельных пациентов.
6. Оценить выживаемость больных с ХТЭЛГ после верификации диагноза в зависимости от статуса операбельности.
7. Оценить влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на клиническое течение ХТЭЛГ у неоперабельных пациентов в течение одного года наблюдения.

### **Научная новизна**

1. Впервые представлены демографические характеристики, изучены особенности клинического течения и исходов у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в российской практике.
2. Впервые в РФ показано, что предоперационная подготовка операбельных пациентов с ФК III-IV, явлениями ХСН способствует улучшению клинико-функционального и гемодинамического статуса к моменту проведения ЛЭЭ, однако не

влияет на выживаемость этой категории пациентов.

3. У пациентов с нормализацией ДЛА после ЛЭЭ при начальной оценке отмечаются оптимальная приверженность к антикоагулянтной терапии, с более частым назначением НМГ и установкой кава-фильтра в анамнезе.

4. Впервые в ходе сравнительного анализа пациентов с дистальным типом ХТЭЛГ и ИЛГ выявлено, что пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ старше, преимущественно мужского пола, в более тяжелом ФК и с бóльшим количеством сопутствующей патологии; пациенты с ИЛГ характеризовались более выраженными нарушениями гемодинамики.

5. Впервые показано, что пациенты с резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ не отличаются по ключевым характеристикам клинико-функционального и гемодинамического статуса от пациентов с дистальным типом ХТЭЛГ.

6. В результате оценки результатов лечения у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ впервые показано, что назначение стартовой комбинированной ЛАГ-специфической терапии следует рассмотреть при наличии ФК III-IV, СДЛА  $\geq 90$  мм рт.ст., выпота в перикарде, дилатации НПВ, недостаточности ТК 3-4 степени и  $< 3$  факторов риска посткапиллярной ЛГ (ГБ, ИБС, ожирение, СД, фибрилляция предсердий); стартовой ЛАГ-специфической монотерапии – при ФК II-III, СДЛА  $< 90$  мм рт.ст., недостаточности ТК 2-3 степени,  $< 3$  факторов риска посткапиллярной ЛГ (ГБ, ИБС, ожирение, СД, фибрилляция предсердий); при наличии  $\geq 3$  факторов риска посткапиллярной ЛГ (ГБ, ИБС, ожирение, СД, фибрилляция предсердий) независимо от ФК следует рекомендовать поддерживающую терапию.

7. Впервые показана сопоставимая выживаемость операбельных и неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ.

8. Впервые у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ выявлены такие предикторы клинического ответа на специфическую терапию, как отсутствие ХСН, обеднения легочного рисунка по данным рентгенографии органов грудной клетки, недостаточности легочного клапана 0-I степени.

9. Впервые показано, что перенесенная новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ не приводит к прогрессированию основного заболевания и повышению смертности.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В ходе работы разработан и валидирован опросник, основанный на первичных данных, для ранней диагностики ХТЭЛГ/ИЛГ.

Выявлены предикторы как неблагоприятного прогноза, так и клинического ответа на специфическую терапию у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ.

Предложен алгоритм назначения ЛАГ-специфической терапии в рамках предоперационной подготовки у операбельных пациентов с ХТЭЛГ.

Создан алгоритм назначения ЛАГ-специфической терапии у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от ФК, явлений ХСН, факторов риска развития посткапиллярной ЛГ.

Определены различия между операбельными пациентами с полным регрессом ЛГ и резидуальной ЛГ после ЛЭЭ; уточнены предикторы нормализации ДЛА после операции ЛЭЭ.

Во время пандемии COVID-19 разработана прогностическая модель, которая позволяет выявить высокий риск прогрессирования/смертности и необходимость в немедленном обращении пациентов с ХТЭЛГ за медицинской помощью.

Результаты работы способствуют улучшению ранней диагностики больных ХТЭЛГ.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, состоит из проспективного наблюдения за пациентами с ХТЭЛГ для оценки эффективности различных стратегий терапии, а также проведения сравнительного анализа с пациентами ИЛГ и резидуальной ХТЭЛГ. Методология диссертационного исследования построена согласно принципу последовательного применения метода научного познания. Это включало формулирование проблемы с последующим обзором литературы и обоснованием актуальности работы. В работе использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, отвечающие поставленной цели и задачам исследования и соответствуют современному методическому уровню обследования кардиологических пациентов. Достоверность полученных результатов подтверждена современными методами математической статистики.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Группа неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ старше операбельной группы в среднем на 4 года и представлена преимущественно женщинами в постменопаузальном периоде (61,4%). По гемодинамическому статусу на момент верификации диагноза достоверных различий между пациентами с неоперабельной и операбельной ХТЭЛГ не выявлено при сопоставимом ФК и средней дистанции в Т6МХ.
2. 5-летняя выживаемость неоперабельных и операбельных пациентов с ХТЭЛГ достоверно не различалась и составила 91,1% и 94,4% соответственно.
3. Основными неблагоприятными прогностическими факторами при ХТЭЛГ являются женский пол, наличие тромбов в правых камерах сердца, уровень Д-димера более 0,5 мкг/мл.
4. Медиана возраста пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в дебюте заболевания и на момент верификации диагноза составила 52,4 и 55,3 года соответственно, что достоверно превышало показатели в группе ИЛГ (34,9 и 38,6 лет), среди последних отчетливо преобладали женщины (87,5%).
5. Среди пациентов с ХТЭЛГ преобладали пациенты в III/IV ФК (82,8%) против 64,2% в группе ИЛГ. По гемодинамическому статусу более высокие значения срДЛА и ЛСС регистрировались у пациентов с ИЛГ (57,1 против 50,4 мм рт.ст. и 1228,8 против 1035,0 дин×сек/см<sup>-5</sup> соответственно)
6. Разработан скрининговый опросник с применением первичных данных для направления в экспертные центры по проблеме ЛГ.
7. При анализе схем специфической терапии выявлено, что 64,4% неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ назначалась монотерапия, 11,8% пациентов получали стартовую комбинированную терапию.
8. У неоперабельных пациентов ХТЭЛГ на фоне специфической и антикоагулянтной терапии, после перенесенной новой коронавирусной инфекции, не отмечается прогрессирования заболевания, новых эпизодов тромбоэмболии не было, эскалация ЛАГ-специфической терапии не потребовалось; летальных исходов не зарегистрировано.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании Учёного Совета Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 7/410 от 26 сентября 2023 года).

Основные результаты и положения настоящей диссертационной работы были представлены и доложены в виде устных и постерных докладов в разные годы на Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» 2020 г. (Москва), 2021 г. (Москва), 2022 г. (Москва), 2023 г. (Москва); на Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» 2020 г. (онлайн), 2021 г. (онлайн), 2022 г. (онлайн); на Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония» 2019 г. (Москва), 2020 г. (онлайн), 2022 г. (онлайн); VII Евразийском конгрессе кардиологов 2019 г. (Ташкент, Узбекистан); конгрессе европейского кардиологического общества 2019 г. (Париж, Франция), 2021г. (онлайн); конгрессе европейского общества по гипертонии 2019г. (Милан, Италия); международной конференции по ХТЭЛГ 2021г. (онлайн), 2023г. (онлайн); на Российском национальном конгрессе кардиологов 2021г. (Санкт-Петербург); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы практической неврологии», посвященная памяти профессора Виталия Борисовича Ласкова 2022г. (Курск); на IV Всероссийской конференции «Кардиопульмонология» 2022 г. (онлайн).

#### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, а также в педагогическую деятельность кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

#### **Личный вклад автора**

Автор принимала участие во всех этапах выполненного исследования. Автор лично проводила отбор пациентов, принимала участие в предоперационной подготовке, проводила обследование пациентов в послеоперационном периоде. Автор лично проводила пациентам эргоспирометрию. Автором самостоятельно выбрано направление исследования, определены цели и задачи, проанализирована литература по теме диссертации. Самостоятельно сформирована база данных, проведен анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных пациентов, включенных в диссертационное исследование, выполнена статистическая обработка, научное обоснование и анализ полученных результатов. Автору принадлежит ведущая роль в написании статей, выступлении на всероссийских и международных конгрессах по теме диссертационной работы.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 10 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, 2 статьи опубликованы в журналах, включенных в международные базы научного цитирования Scopus.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация написана по традиционному плану: состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы описания собственных результатов, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы. Работа изложена на 274 страницах печатного текста, иллюстрирована 56 таблицами, 33 рисунками, 2 клиническими примерами. Список литературы включает 366 источников, из них 33 отечественных и 333 зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа проведена в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России с 2012 по 2022гг. Тема, предмет, материал и методы исследования обсуждены и одобрены на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 267 от 26.04.2021г.).

Критериями включения явились возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз ХТЭЛГ (включая данные КПОС и селективной АГП).

Критериями невключения были возраст моложе 18 лет, легочная гипертензия другой этиологии, техническая возможность проведения баллонной ангиопластики легочных артерий на момент включения в исследование, хроническая тромбоэмболическая болезнь легких, несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста, беременность.

Последовательно проанализированы данные 528 пациентов, госпитализированных в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с направительным диагнозом ХТЭЛГ, 30 пациентов (5,7%) с ХТЭЛГ были исключены из анализа по причине отсутствия данных КПОС; у 59 пациентов (11,2%) диагноз ХТЭЛГ не подтвердился.

Благодаря тщательному отбору в исследование последовательно были включены 439 пациентов с ХТЭЛГ.

Вопрос об операбельности пациента решался на основании комплексной оценки данных клинических, лабораторно-инструментальных методов обследования консилиумом в составе кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга, специалиста по эндоваскулярной диагностике и лечению, специалиста по лучевой диагностике, при необходимости смежных специалистов (пульмонолог, ревматолог, гематолог, нефролог). При установлении неоперабельности данные пациента дополнительно консультировались по каналу телемедицины вторым экспертным центром ЛГ – ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина», г. Новосибирск. Наиболее частой причиной неоперабельности было дистальное поражение сосудистого русла (технически неоперабельные пациенты). Второй наиболее частой причиной выступали выраженные нарушения гемодинамики в виде значительного повышения ЛСС  $>1500$  дин $\times$ сек/см $^{-5}$ , дисбаланс между повышенным ЛСС и количеством окклюзий, поддающихся оценке. Далее следовала тяжелая сопутствующая патология в виде интерстициальных и обструктивных заболеваний легочной ткани тяжелой и средней степени тяжести (альвеолиты, интерстициальные пневмонии) – 25%, тяжелой дисфункции печени с нарушением белково-синтетической функции и расстройствами коагуляционного каскада) – 35%, хроническая болезнь почек 4 стадии (40%); пациенты, которые отказались от предложенного хирургического лечения составили меньшинство «Рисунок 1».

Из 439 пациентов 342 (78%) составили неоперабельную группу, а 97 (22%) пациентов – группу операбельных пациентов с ХТЭЛГ «Рисунок 1». Все пациенты, которым не была проведена операция ЛЭЭ в дальнейшем, в тексте буду именоваться как неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ, а пациенты, которым была проведена операция ЛЭЭ – операбельными пациентами с ХТЭЛГ; пациенты с дистальным поражением легочного русла – технически неоперабельными пациентами с ХТЭЛГ.

На первом этапе проводился сравнительный анализ исходных клинических, функциональных, гемодинамических показателей, частоты факторов риска, сопутствующих заболеваний, особенностей проводимой медикаментозной терапии у всех неоперабельных и операбельных пациентов с ХТЭЛГ с целью выявления признаков, которые могут указать на статус операбельности.

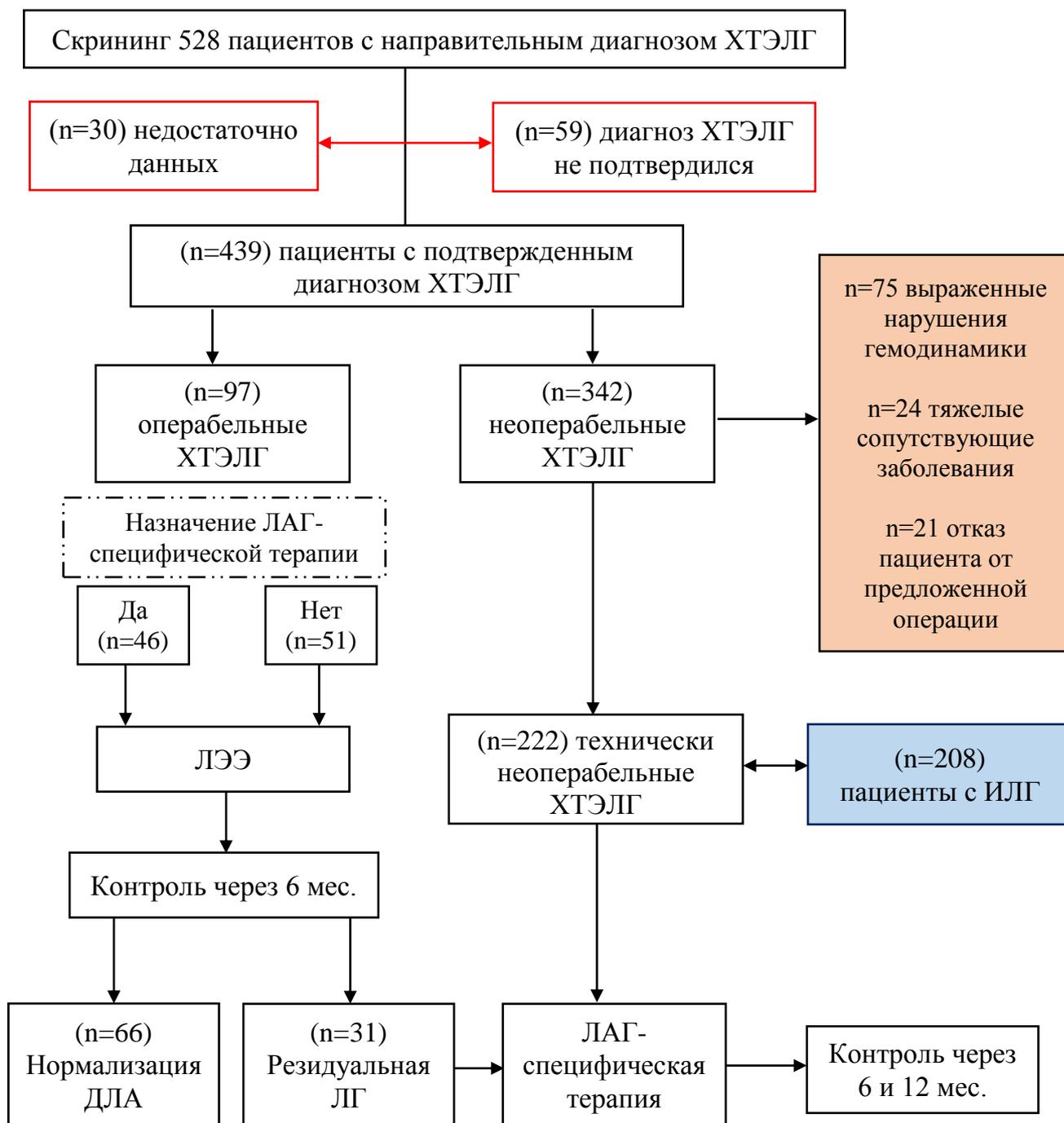


Рисунок 1 – Дизайн исследования

97 прооперированных пациентов были обследованы через 6 мес. после ЛЭЭ. Всем пациентам проводилось комплексное обследование (Т6МХ, ФК, рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ, КПОС с АГП). Далее в течение периода наблюдения проводились телефонные звонки каждые 6 мес. Пациенты, у которых после операции ЛЭЭ через 6 мес. выявлялось срДЛА > 25 мм рт. ст., ДЗЛА < 15 мм рт. ст. и ЛСС > 4 единиц Вуда составили группу резидуальной ЛГ [Ghofrani H. и соавт., 2013; Xavier, J. и

соавт., 2022] и объединены в общее понятие – пациенты с резидуальной ХТЭЛГ. У 31 (32%) пациента после ЛЭЭ зарегистрирована резидуальная ЛГ, у 22 пациентов отмечался полный регресс ЛГ. Проведен сравнительный анализ всех исходных параметров у пациентов с развитием после ЛЭЭ резидуальной ЛГ и больных с нормализацией ДЛА с целью выявления предикторов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ с помощью многомерного логистического анализа.

Нами проведен исходный сравнительный анализ клинико-функционального и гемодинамического статуса 222 пациентов с ХТЭЛГ с дистальным поражением легочного русла и 31 пациента с резидуальной ХТЭЛГ. Сравнительный анализ групп проводился с учетом того, что одним из механизмов развития резидуальной ЛГ является хирургически недоступная обструкция легочного русла, выраженная микроваскулопатия, которые встречаются также у пациентов с технически неоперабельной ХТЭЛГ. Как неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ, так и пациенты с резидуальной ХТЭЛГ, включались в рандомизированные клинические исследования (РКИ) по изучению эффективности и безопасности ЛАГ-специфических препаратов, так как в обеих группах есть субстрат для назначения специфической терапии.

47,4% операбельным пациентам в рамках предоперационной подготовки была назначена ЛАГ-специфическая терапия. Предоперационное назначение специфической терапии четко не регламентировано рекомендациями и остается на усмотрение лечащего врача. Эффективность ЛАГ-специфической терапии в рамках предоперационной подготовки оценивалась к моменту проведения операции и через 6 мес. после проведенной операции (проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включая КПОС) по достижению параметров низкого риска летальности (<5% в год) [Galiè N. и соавт., 2016]. Для выявления когорты технически операбельных пациентов, требующих предоперационной подготовки, проводился сравнительный анализ исходных характеристик пациентов с/без предшествующей ЛЭЭ специфической терапии.

Учитывая сходные морфологические проявления развития ЛГ и сложности дифференциальной диагностики технически неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ и ИЛГ с отсутствием резерва вазореактивности, проводился поиск характеристик, позволяющих на ранних стадиях дифференцировать эти две формы ЛГ: проведен сравнительный анализ 222 технически неоперабельных больных с ХТЭЛГ и 208 пациентов ИЛГ с отрицательной

пробой на вазореактивность, госпитализированных в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и последовательно включенных в исследование.

Критериями включения для группы сравнения (ИЛГ) явились возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз ИЛГ (включая данные КПОС с отрицательной пробой на вазореактивность).

Критериями невключения были возраст моложе 18 лет, легочная гипертензия другой этиологии, положительный тест на вазореактивность при КПОС, несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста, беременность.

На 6-м Всемирном симпозиуме впервые в алгоритм диагностики включено срочное направление в Экспертные центры ЛГ, что отражено в актуальных Евразийских и Российских рекомендациях. Для выявления пациентов, требующих незамедлительной маршрутизации в экспертный центр было решено разработать опросник для врачей амбулаторного звена. Для разработки скринингового опросника проводилась оценка клинических симптомов, анамнестических сведений, данных физикального осмотра, инструментальных методов обследования у 130 больных с ХТЭЛГ в сопоставлении с группой сравнения (193 пациентами с ИЛГ). Группу контроля составили 88 больных с ГБ, которые обследовались в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России на момент проведения исследования. Опросник состоит из 6 разделов, включающих клинические симптомы, данные физикального осмотра и анамнестических сведений, наличие заболеваний, ассоциированных с ЛГ, данные инструментальных методов обследования. По опроснику в случае наличия признака присваивался 1 балл, в случае отсутствия - 0 баллов. Проводился расчет баллов как по каждому разделу, так и суммарного балла, в каждой группе пациентов. Пороговое значение было определено, исходя из сравнительного анализа медиан и квартилей в каждой группе с последующим ROC (receiver operating characteristics)-анализом для оценки чувствительности и специфичности опросника. Валидация опросника проводилась с использованием конструктивной, дискриминантной и критериальной валидности.

У технически неоперабельных пациентов выбор специфической терапии осуществлялся согласно действующим Российским рекомендациям и Евразийским рекомендациям по диагностике и лечению ХТЭЛГ. Для определения эффективности проводимой специфической терапии был выбран комплекс следующих факторов

клинического улучшения – ФК I-II (ВОЗ), прирост ДТ6МХ > 30м, снижение уровня NT-proBNP > 30% по сравнению с исходными значениями (на основании предложенных в РКИ REPLACE критериев) [Hoerer M. и соавт., 2021] в сочетании с наиболее устойчивым гемодинамическим предиктором благоприятного прогноза – сердечным индексом  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup> [Galiè N. и соавт., 2016] при динамической оценке к 6 мес. наблюдения по сравнению с исходным уровнем.

Часть исследования выполнялась в условиях пандемии COVID-19, что привело к увеличению дистанционного наблюдения и невозможности частых очных визитов в поликлинику. В связи с этим был разработан опросник для выявления пациентов с ХТЭЛГ, требующих очного обращения к врачу для решения вопроса о госпитализации с учетом выраженности нижеперечисленных жалоб от 0 (полное отсутствие) до 10 баллов (максимальная выраженность): одышка при значительной нагрузке, одышка при незначительной физической нагрузке, одышка в покое, утомляемость, перебои в работе сердца, головокружения, обмороки, боли в груди, кашель, кровохарканье, отеки нижних конечностей, ощущение тяжести в правом подреберье, увеличение в объеме живота, синюшность губ, пульсация/расширение вен шеи. Далее вычислялся суммарный балл по симптомам для каждого пациента.

100 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, получавших ЛАГ-специфическую терапию, в ходе госпитализации заполняли вышеуказанный опросник. Данные комплексного обследования, включая КПОС, позволили оценить риск прогрессирования заболевания и смертности по таблице оценки риска в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. ROC-анализ выполнялся по отношению к вышеупомянутой таблице оценки риска: низкий/промежуточный риск в сравнение с высоким риском.

Среди технически неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ у 62 пациентов в анамнезе была доказанная новая коронавирусная инфекция. Пациенты после перенесенного COVID-19 наблюдались в течение 12 мес., с периодичностью визитов каждые 3-6 мес. с оценкой комплекса лабораторно-инструментальных методов обследования.

### **Статистический анализ**

Количественные переменные описывались следующими статистическими показателями: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения ( $\pm$  SD), в виде медианы (Me) и

значений 25 % нижнего и 75 % верхнего квартилей (Q) – [25 %; 75 %]. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону. При сравнении двух групп использованы методы статистического анализа:  $\chi^2$ -критерий Пирсона, непарный t-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна-Уитни. Динамика количественных показателей оценивалась с помощью парного t-критерия Стьюдента или непараметрического теста Вилкоксона. Анализ количественных данных более чем 2-х групп проводился методом Шеффе множественных сравнений или непараметрическим критерием Краскела-Уоллиса. Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями вычислялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена. При анализе эффективности терапии у неоперабельных больных за период наблюдения рассчитывались кривые выживаемости по методу Каплана-Мейера. Сравнение кривых выживаемости проводилось по критерию логарифма рангов. Для сравнения выживаемости операбельных и неоперабельных больных также использовался метод Каплана-Мейера. Для поиска предикторов благоприятного эффекта был выполнен анализ таблиц сопряженности по критерию Пирсона хи-квадрат с определением отношения шансов (ОШ) и построением графика форест-плот. Для выявления факторов неблагоприятного прогноза пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ использован корреляционный анализ по Спирмену, Пирсону и анализ таблиц сопряженности по методу хи-квадрат Пирсона с последующим вычислением ОШ 95% ДИ и отображением на графике форест-плота. Таким образом, были отобраны показатели, которые наиболее значимо коррелировали с неблагоприятными событиями. При валидации опросника были использованы методы факторного анализа и пошагового дискриминантного анализа. Посредством ROC – анализа оценивалась прогностическая ценность новых количественных шкал, а также их чувствительность и специфичность. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel, пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

## Результаты собственных исследований

### Характеристика клинического и гемодинамического статуса операбельных и неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ при верификации диагноза

Для проведения сравнительного анализа сформировано две группы пациентов: в неоперабельную группу включено 342 пациента как с дистальным типом поражения, так и с невозможностью проведения оперативного лечения из-за сопутствующей патологии, тяжелых нарушений гемодинамики, отказа больных от предложенной операции ЛЭЭ; 97 пациентов составили операбельную группу. Пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ были достоверно старше операбельных больных ( $55,8 \pm 14,8$  по сравнению с  $51,7 \pm 13,4$  лет), с существенным преобладанием лиц женского пола (61,4% и 38,1% соответственно) «Таблица 1». Обе группы были сопоставимы по функциональному статусу, основная доля была представлена пациентами в III и IV ФК (82,2% неоперабельных и 78,3% операбельных пациентов с ХТЭЛГ). ДТ6МХ, выраженность одышки по Боргу, сатурация артериальной крови кислородом после Т6МХ в обеих группах была сопоставимой.

Таблица 1 – Исходная характеристика операбельных и неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ

Показатели	Неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ (n=342)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=97)	p
Возраст, годы (Mean±SD)	55,8 ± 14,8	51,7 ± 13,4	0,0204
Пол, м/ж, n (%)	132 (38,6%)/ 210 (61,4%)	60 (61,9%)/ 37 (38,1%)	0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Mean±SD)	28,2 ± 5,8	28,3 ± 5,9	0,8669
ФК (ВОЗ), n (%)			
I	10 (2,9%)	3 (3,1%)	0,8662
II	51 (14,9%)	18 (18,6%)	
III	200 (58,5%)	55 (56,7%)	
IV	81 (23,7%)	21 (21,6%)	
ДТ6МХ, метры (Mean±SD)	340,5 ± 117,9	341,2 ± 130,5	0,2946
Одышка по Боргу, баллы (Mean±SD)	4,2 ± 1,8	4,5 ± 1,7	0,2278
SpO <sub>2</sub> до/после теста, % (Mean±SD)	93,8 ± 4,3/90,5 ± 5,7	92,7 ± 4,7/89,2 ± 6,9	0,2568
Время с момента установления ТЭЛА до появления симптомов ЛГ, месяцы, Me [25 %; 75 %]	21,6 [6,1; 48,7]	20,5 [8,3; 61,3]	0,3719
Время с момента появления жалоб до установления диагноза ХТЭЛГ, месяцы, Me [25 %; 75 %]	24,5 [7,8; 54,8]	18,2 [5,9; 44,9]	0,1456

Пр и м е ч а н и е – ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, ДТ6МХ – дистанция в тесте с шестиминутной ходьбой, SpO<sub>2</sub> – сатурация артериальной крови кислородом, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ЛГ – легочная гипертензия.

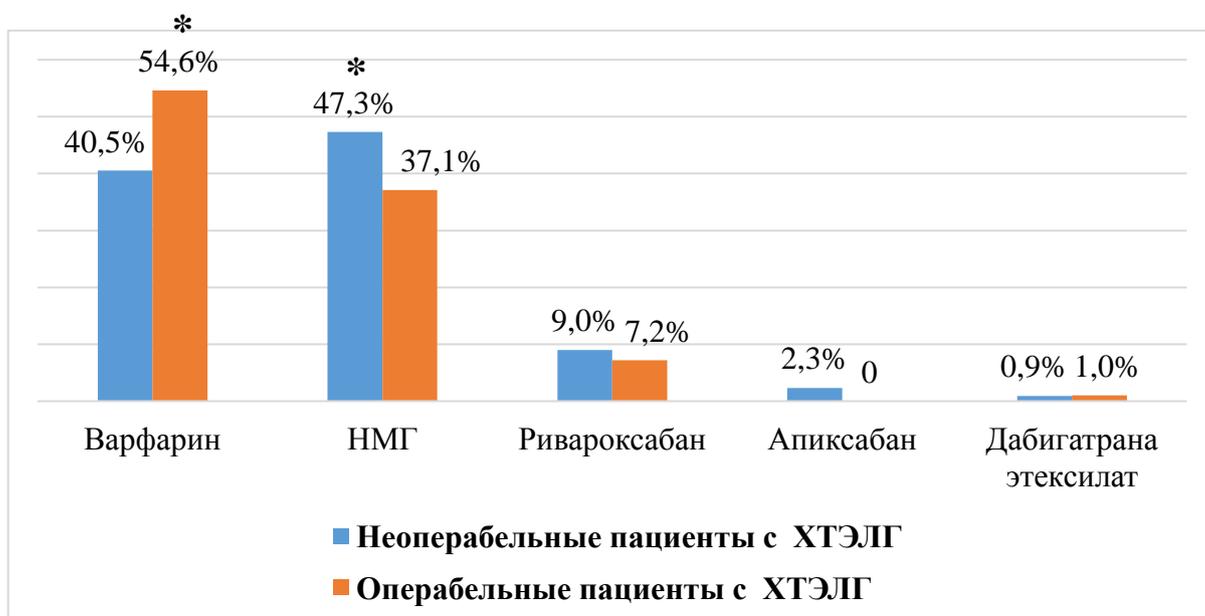
Достоверных различий между неоперабельными и операбельными пациентами с ХТЭЛГ по частоте клинических симптомов как в дебюте заболевания, так и на момент установления диагноза выявлено не было. Большинство пациентов как неоперабельных (70%), так и операбельных (66%) имели в анамнезе задокументированный как минимум единственный эпизод острой ТЭЛА. Отсутствие перенесенной ТЭЛА в анамнезе документировалось у 9% неоперабельных больных в сравнении с 1% - в операбельной группе. 2 и более эпизода ТЭЛА чаще отмечались у пациентов с операбельной ХТЭЛГ ( $p=0,03$ ). Системный тромболитический проводился у 7,7% неоперабельных и 6,2% операбельных пациентов,  $p = 0,64$ . Стартовая антикоагулянтная терапия после эпизода ТЭЛА у неоперабельных и операбельных пациентов не отличалась: варфарин 34% против 44% (с целевым уровнем МНО у 56% и 49% соответственно); прямые оральные антикоагулянты 27% против 34%; низкомолекулярные гепарины (НМГ) 4% против 3%, соответственно. Однако приверженность к антикоагулянтной терапии была лучше у операбельных пациентов – 71%, против 53% в группе неоперабельных пациентов,  $p=0,008$ . Было выявлено наличие достоверно большего количества пациентов с наследственными тромбофилиями (включая фактор V Лейдена, мутацию гена протромбина, фактора свертываемости F XIII, дефицит антитромбина III, протеина C и протеина S) в группе операбельных пациентов (36,1% против 25,1%,  $p = 0,00879$ ) и большего количества пациенток с опытом приема комбинированных оральных контрацептивов (33,3% против 16,1 %,  $p = 0,03$ ) «Таблица 2».

Таблица 2 – Факторы риска развития ХТЭЛГ, n (%)

Показатели	Неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ (n=342)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=97)	p
Наследственные тромбофилии	86 (25,1%)	35 (36,1%)	0,0087
Антифосфолипидный синдром	32 (9,4%)	12 (12,4%)	0,4321
Прием комбинированных оральных контрацептивов	55 (16,1%)	11 (33,3%)	0,0318
Связь начала заболевания с беременностью/родами	21 (6,1%)	11 (11,0%)	0,0376
Установленный кава-фильтр	20 (5,8%)	13 (13,4%)	0,023
Постменопауза	262 (76,6%)	50 (51,4%)	0,0038
Спленэктомия	19 (5,6%)	1 (1,0%)	0,0529
Онкология	30 (8,8%)	5 (5,1%)	0,2386
Курение	78 (22,8%)	25 (25,8%)	0,5891

Большинство пациенток с неоперабельной ХТЭЛГ (76,6%) были в менопаузе ( $p = 0,003$ ) в отличие от операбельных ХТЭЛГ – 51,4%. Связь начала заболевания с беременностью и родами достоверно чаще отмечалась также у неоперабельных пациенток ( $p = 0,0376$ ).

Большинство неоперабельных пациентов после верификации диагноза находились на антикоагулянтной терапии НМГ, тогда как операбельным пациентам чаще назначался варфарин «Рисунок 2». У большинства пациентов, как с неоперабельной, так и операбельной формой, на фоне приема варфарина был достигнут целевой уровень МНО 2,5-3,5 (89,2% и 92,6%, соответственно). Новых эпизодов венозных тромбозов в группах пациентов не отмечено. Большие кровотечения чаще встречались при приеме варфарина.



Примечание – \* $p < 0,05$

Рисунок 2 – Антикоагулянтная терапия после верификации диагноза

Значительное количество как неоперабельных (54,1%), так и операбельных пациентов с ХТЭЛГ (49,5%) были с клиническими проявлениями ХСН. В связи с этим больше чем у половины пациентов была потребность в петлевых диуретиках, преимущественно фуросемиде. Также при анализе сопутствующей терапии наиболее часто пациенты из обеих групп принимали статины, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны, антагонисты кальция (дилтиазем, амлодипин).

### **Комплексный анализ показателей клинико-функционального и гемодинамического статуса пациентов с технически неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ**

У 31 пациента (32%) после операции ЛЭЭ развилась резидуальная ЛГ. Медиана времени от ЛЭЭ до верификации диагноза резидуальной ХТЭЛГ составила 6 мес. По возрасту группы пациентов с технически неоперабельной ХТЭЛГ (дистальным типом поражения сосудистого русла) и резидуальной ХТЭЛГ после проведенной ЛЭЭ достоверно не различались с существенным преобладанием женщин в неоперабельной группе (61,3% против 41,9%,  $p = 0,04$ ). Различий с неоперабельной группой по ФК и ДТБМХ не выявлено. Длительность жалоб на сердцебиение (4,0 [1,1; 4,8] против 1,0 [1,0; 2,0] лет) и отеки нижних конечностей (2,0 [1,3; 5,0] против 1,0 [1,0; 2,0] лет) была значимо больше у пациентов с резидуальной ХТЭЛГ при сопоставимой частоте симптомов как в дебюте, так и на момент установления диагноза. При сравнении параметров трансторакальной ЭхоКГ выявлены достоверно более высокие значения СДЛА ( $84,8 \pm 19,7$  и  $92,8 \pm 20,0$  мм рт.ст.,  $p = 0,03$ ) и размера корня аорты ( $3,3 \pm 0,3$  и  $3,5 \pm 0,3$  см,  $p=0,0009$ ) у пациентов с резидуальной ХТЭЛГ по сравнению с технически неоперабельными пациентами с ХТЭЛГ. По данным рентгенографии органов грудной клетки ширина правого корня ЛА ( $2,3 \pm 1,5$  и  $1,9 \pm 0,5$  см,  $p = 0,011$ ) в группе пациентов с резидуальной ХТЭЛГ была больше, тогда как право-предсердный коэффициент ( $35,1 \pm 6,1$  и  $29,8 \pm 4,4\%$ ,  $p = 0,041$ ) был значимо больше у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. При анализе показателей гемодинамического статуса достоверных различий между группами неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ не получено.

### **Оценка эффективности различных видов специфической терапии в период предоперационной подготовки технически операбельных больных**

Операбельные пациенты, которым назначались ЛАГ-специфические препараты в период предоперационной подготовки, исходно были тяжелее по функциональному и гемодинамическому статусу, а также чаще имели сопутствующую ХСН, что требовало назначения диуретиков «Таблица 3». В стратегии назначения ЛАГ-специфической терапии режим монотерапии был преобладающим (84,9%). Наиболее часто назначаемым препаратом явился силденафил (30,9%), вторым по частоте назначения был риоцигуат – 20,6%, илопрост принимали 9,3% операбельных пациентов с ХТЭЛГ. Доля пациентов, принимающих бозентан была невелика – 2,1%. Другие антагонисты рецепторов эндотелина, такие как мацитентан и амбризентан, не были представлены у операбельных

пациентов с ХТЭЛГ. Двойную специфическую терапию получали 5 пациентов (10,8%): 2 пациента – илопрост и силденафил, 3 пациента – илопрост и риоцигуат; тройную – 2 пациента (4,3%): илопрост, бозентан и риоцигуат, илопрост, бозентан и силденафил.

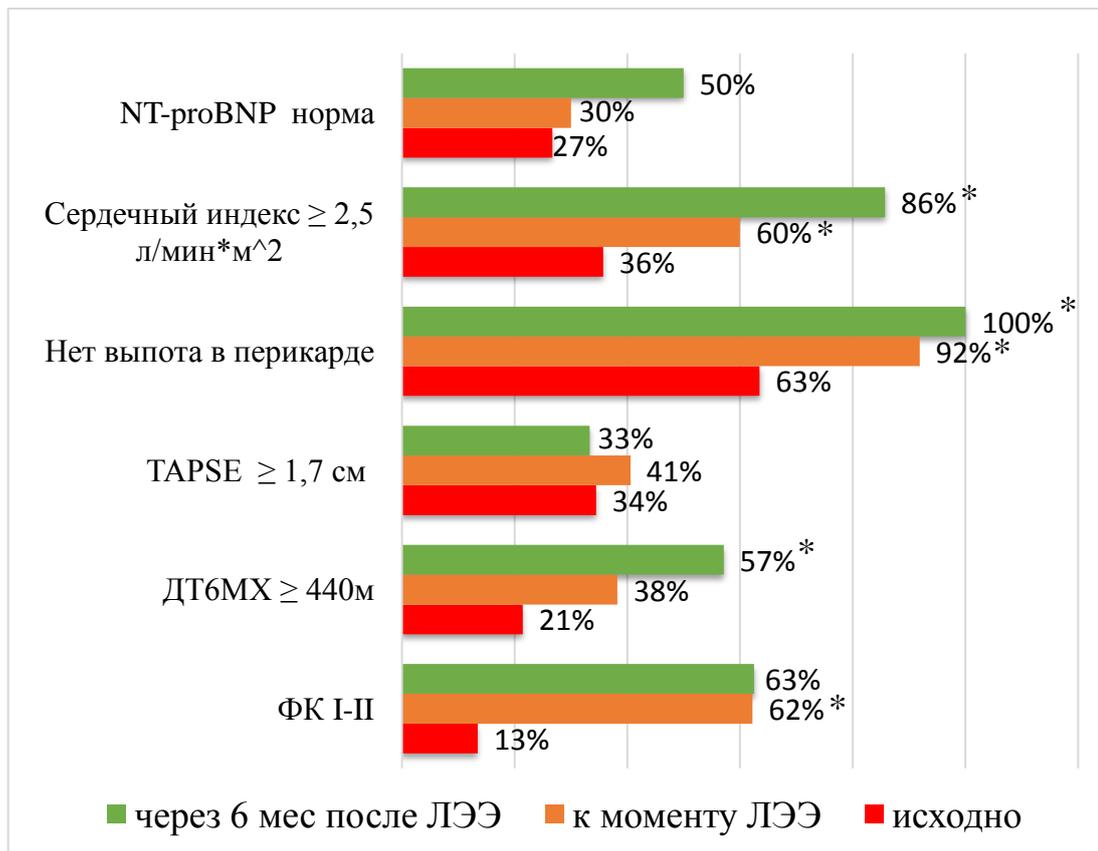
В связи с малым количеством пациентов на комбинированной терапии пациенты были объединены в общую группу с предшествующей специфической терапией для дальнейшего анализа.

Таблица 3 – Характеристика операбельных пациентов с предшествующей специфической терапией и без нее

Показатели	Подгруппа без специфической терапии (n=51)	Подгруппа с предшествующей специфической терапией (n=46)	p
Пол, м/ж (%)	64,7/35,3	58,7/41,3	0,19
Возраст, годы (Mean±SD)	50,8 ± 14,5	52,7 ± 12,1	0,55
Время с момента установления диагноза до проведения операции, мес. Me [25 %; 75 %]	11,9 [5,4; 22,0]	16,1 [11,1; 29,1]	0,04
ФК (I/II/III/IV), %	4,4/26,7/51,1/17,8	1,9/11,5/61,5/25,0	0,0006
Хроническая сердечная недостаточность, %	35,3	58,7	0,001
Потребность в петлевых диуретиках, %	47,1	69,6	0,03
Сердцебиение, %	24	39	0,04
Отеки, %	27	44	0,04
Кровохарканье, %	7	12	0,03
Обмороки, %	7	14	0,04
Катетеризация правых отделов сердца			
СДЛА, мм рт. ст. (Mean±SD)	84,4 ± 17,8	90,6 ± 21,3	0,03
ЛСС, дин * сек/см <sup>-5</sup> (Mean±SD)	984,3 ± 477,0	1637,9 ± 370,3	0,01
Эхокардиография			
СДЛА, мм рт.ст. Me [25 %; 75 %]	85,0 [75,0; 95,0]	91,0 [75,0; 105,0]	0,03
Недостаточность ТК 3-4 степени, %	35,5	38,5	0,04
Выпот в перикарде, %	22,2	36,5	0,01

П р и м е ч а н и е: ФК – функциональный класс, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ТК – трикуспидальный клапан.

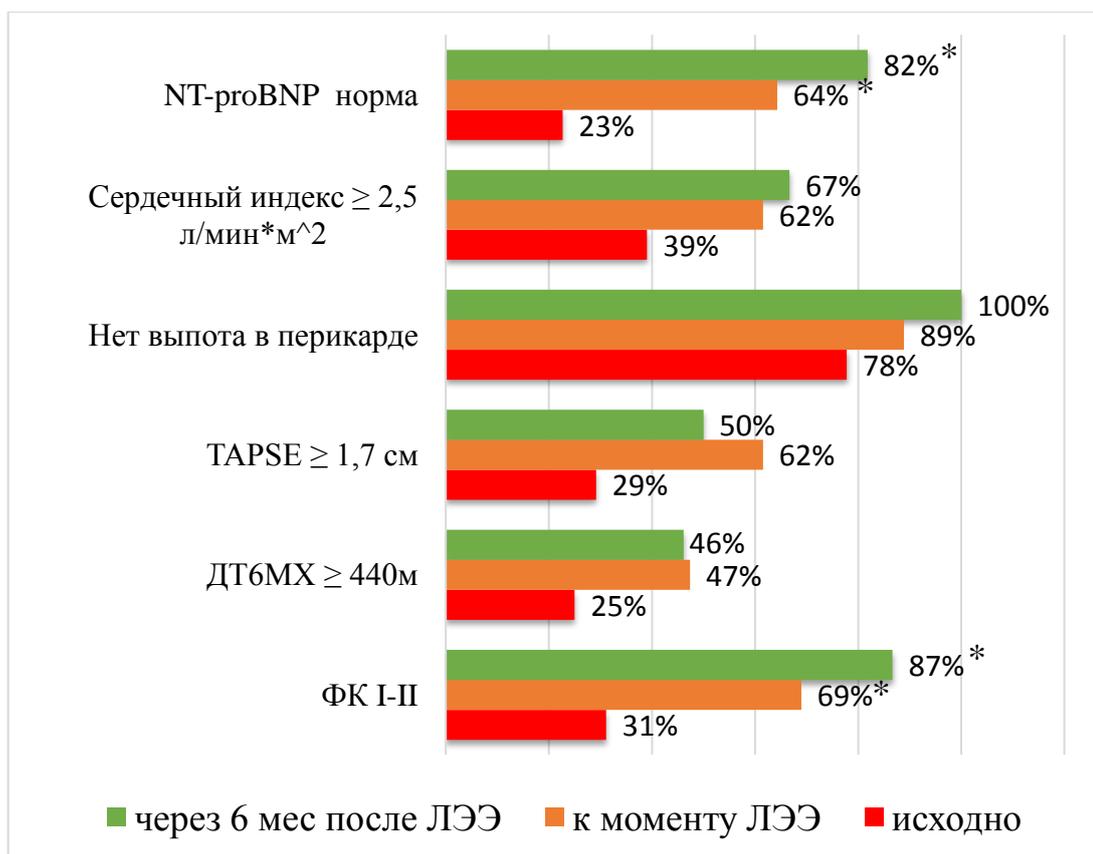
К моменту проведения оперативного лечения на фоне специфической терапии увеличилось количество пациентов в I-II ФК ( $p = 0,00001$ ) и достижением сердечного индекса  $\geq 2,5$  л/мин\*м<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ); к 6 мес. после ЛЭЭ 92% пациентов были без выпота в полости перикарда ( $p = 0,004$ ), а к 12 мес. – 100% пациентов; увеличилось количество пациентов с прохождением ДТ6МХ  $\geq 440$  м ( $p = 0,03$ ) «Рисунок 3».



Примечание – \*  $p < 0,05$

Рисунок 3 – Достижение критериев низкого риска в динамике у операбельных пациентов на предшествующей ЛАГ-специфической терапией

Среди пациентов без предшествующей ЛАГ-специфической терапии к моменту проведения ЛЭЭ отмечалось увеличение количества пациентов в I-II ФК ( $p = 0,0001$ ), нормализация уровня NT-proBNP у 64% ( $p = 0,002$ ), а через 6 мес. после ЛЭЭ у 82% пациентов отмечалась нормализация уровня NT-proBNP ( $p = 0,001$ ) «Рисунок 4».



Примечание – \*  $p < 0,05$

Рисунок 4 – Достижение критериев низкого риска в динамике у операбельных пациентов без предварительной ЛАГ-специфической терапии

Улучшение клинических, эхокардиографических, рентгенологических и гемодинамических показателей наблюдалось как у пациентов, принимавших ЛАГ-специфическую терапию до ЛЭЭ, так и без нее. Таким образом, технически операбельным пациентам с ХТЭЛГ в ФК III-IV (ВОЗ), с декомпенсацией ХСН возможно рассмотреть терапию ЛАГ-специфическими препаратами сроком до 6 мес. с последующей повторной оценкой операбельности.

#### **Характеристика пациентов с нормализацией давления в легочной артерии и резидуальной ХТЭЛГ после хирургического лечения**

Пациенты с резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ по сравнению с подгруппой полного регресса ЛГ исходно не различались по полу, возрасту, по частоте назначения моно- или комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Не было достоверных различий по времени от установления диагноза до проведения операции ЛЭЭ у пациентов с нормализацией ДЛА и пациентов с резидуальной ХТЭЛГ (13,6 [11,7; 34,0] и 13,3 [6,3;

38,1] мес. соответственно). Пациенты с резидуальной ХТЭЛГ чаще имели хроническую болезнь почек (4,5 и 25,8%,  $p = 0,04$ ), более высокие исходные значения ЛСС (817 [682; 917] и 1031 [785; 1275] дин \* сек/см<sup>5</sup>,  $p = 0,04$ ) по КПОС, уровень гематокрита (43 [38,3; 45,3] и 46,1 [42,6; 49,5] %,  $p = 0,02$ ), а также расширение корня аорты (3,3 [2,9; 3,4] и 3,5 [3,2; 3,7] см,  $p = 0,03$ ) и ветвей легочной артерии по данным ЭхоКГ.

Согласно многомерному логистическому анализу выявлено, что предикторами нормализации ДЛА после операции ЛЭЭ являются: регулярный прием антикоагулянтов (ОШ = 4,0; 95% ДИ: 0,97-16,5,  $p = 0,04$ ), прием НМГ (ОШ = 7,3; 95% ДИ: 0,84-163,4,  $p = 0,04$ ), установленный кава-фильтр (ОШ = 5,4; 95% ДИ: 0,98-30,1,  $p = 0,04$ ).

### **Особенности клинико-функционального и гемодинамического статуса у пациентов с технически неоперабельной ХТЭЛГ в сравнении с группой ИЛГ**

При анализе демографических характеристик выявлено, что медиана возраста пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в дебюте заболевания и на момент верификации диагноза составила 52,4 и 55,3 года соответственно, что достоверно превышало показатели в группе ИЛГ (34,9 и 38,6 лет). В группе ИЛГ достоверно большую долю составили женщины (87,5%) по сравнению с пациентами из группы ХТЭЛГ (61,9%). В группе ХТЭЛГ на момент установления диагноза наблюдался достоверно более тяжелый ФК (ВОЗ) с более низкой ДТ6МХ и высоким баллом одышки по Боргу, при этом сатурация артериальной крови кислородом до и после теста не различалась в обеих группах. Медиана времени с момента появления жалоб до установления диагноза у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ была сопоставимой – 2,0 [0,7; 4,0] и 1,8 [0,4; 4,2] лет, соответственно.

При анализе возможных факторов риска развития ЛГ обнаружено, что дебют заболевания у пациентов с ИЛГ чаще был связан с беременностью (17,8% против 6,3%,  $p = 0,03893$ ). У пациентов с ХТЭЛГ в сравнении с ИЛГ достоверно чаще встречались наследственные тромбофилии (25,0% против 2,27%), антифосфолипидный синдром (9,4% против 1,04%), посттромботическая болезнь (38,0% против 1,0%), онкологические заболевания (7,0% против 1,0%). Имплантации кава-фильтра и спленэктомии в анамнезе у пациентов с ИЛГ не было. При анализе сопутствующих заболеваний обнаружено, что половина пациентов в обеих группах были с явлениями ХСН. Пациенты с ХТЭЛГ достоверно чаще по сравнению с ИЛГ страдали хронической болезнью почек, нарушениями ритма сердца в виде фибрилляции и трепетания предсердий, ГБ. ИБС не

выявлялась ни у одного пациента с ИЛГ. Патология щитовидной железы чаще обнаруживалась у пациентов с ИЛГ «Рисунок 5».



Примечание – \*  $p < 0,05$  между пациентами ИЛГ и ХТЭЛГ

Рисунок 5 – Оценка факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ и ИЛГ, (%)

По результатам рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с ИЛГ были выявлены наибольшие значения высоты выпуклости легочного сегмента ( $6,2 \pm 3,6$  и  $4,6 \pm 2,3$  мм,  $p = 0,011$ ) и коэффициента Мура ( $35,8 \pm 6,1$  и  $34,4 \pm 6,2$  %,  $p = 0,041$ ) по сравнению с группой ХТЭЛГ, а также признаки увеличения ПЖ (91,93% против 79,58%,  $p = 0,001$ ). Тогда как увеличение левого предсердия (17,6 и 2,5%,  $p = 0,000$ ) и уплотнение аорты (69,7 и 32,7%,  $p = 0,000$ ) встречалось значительно чаще у пациентов с ХТЭЛГ.

По данным эхокардиографии площадь правого предсердия (24 [19,5; 30] и 21,3 [18,0; 26,7] см<sup>2</sup>), ДЗЛА ( $9,3 \pm 2,4$  и  $8,4 \pm 1,8$  мм рт.ст.), размеры корня аорты (3,3 [2,7; 4,9] и 3,0 [2,8; 3,3] см), левого предсердия (3,7 [3,4; 4,0] и 3,3 [2,95; 3,7] см), конечно-диастолический размер ЛЖ (4,3 [3,9; 4,6] и 4,0 [3,4; 4,5] см), толщина межжелудочковой перегородки (1,0 [0,9; 1,1] и 0,9 [0,85; 1,0] см) были достоверно больше у больных с

ХТЭЛГ. Также среди пациентов с ХТЭЛГ чаще выявлялось нарушение диастолической функции ЛЖ (67,53 и 42,86%,  $p = 0,01$ ). Наибольшая толщина передней стенки ПЖ отмечалась у пациентов с ИЛГ ( $0,73 \pm 0,2$  и  $0,67 \pm 0,1$  см,  $p = 0,04$ ). Количество пациентов с нарушением геометрии ЛЖ вследствие парадоксального движения межжелудочковой перегородки (66,86 и 61,04%,  $p = 0,017$ ) и выпотом в перикарде (38,3 и 21,4%,  $p = 0,0009$ ) статистически значимо было больше в группе ИЛГ по сравнению с ХТЭЛГ.

При анализе показателей центральной гемодинамики достоверно большие значения ДДЛА, срДЛА, ЛСС и насыщения кислородом крови измерялись у больных с ИЛГ. ДЗЛА в среднем находилось в пределах нормальных значений у пациентов обеих групп, однако у пациентов с ХТЭЛГ значения ДЗЛА были достоверно выше ( $7,3 \pm 3,3$  и  $6,4 \pm 3,2$  мм рт.ст.,  $p = 0,042$ ) «Таблица 4».

Таблица 4 – Показатели катетеризации правых отделов сердца у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ

Показатели	Группа ХТЭЛГ (n= 222)	Группа ИЛГ (n=208)	p
СДЛА, мм рт. ст. (Mean±SD)	89,6 ± 21,5	89,9 ± 23,1	0,941
ДДЛА, мм рт. ст. (Mean±SD)	29,7 ± 8,5	38,5 ± 12,6	0,000000*
срДЛА, мм рт. ст. (Mean±SD)	50,4 ± 11,6	57,1 ± 14,9	0,0003*
срДПП, мм рт. ст. (Mean±SD)	6,9 ± 4,3	6,8 ± 4,0	0,067
ДЗЛА, мм рт.ст. (Mean±SD)	7,3 ± 3,3	6,4 ± 3,2	0,042*
СВ, л/мин (Mean±SD)	3,7 ± 0,97	3,6 ± 1,08	0,535
СИ, л/мин/м <sup>2</sup> (Mean±SD)	1,99 ± 0,48	2,04 ± 0,6	0,544
Ударный объем, мл (Mean±SD)	50,3 ± 16,1	46,8 ± 15,5	0,116
Податливость ЛА, мл/мм рт. ст. Ме [25 %; 75 %]	0,87 [0,61; 1,32]	0,85 [0,61; 1,22]	0,107
ЛСС, дин×сек/см <sup>-5</sup> (Mean±SD)	1035,0 ± 483,1	1228,8 ± 586,5	0,009*
SvO <sub>2</sub> , % (Mean±SD)	59,2 ± 8,7	59,6 ± 9,6	0,716
SaO <sub>2</sub> , % (Mean±SD)	92,5 ± 4,4	94,9 ± 5,2	0,0004*

Примечание – \*Статистически значимо различающиеся показатели. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; ср ДЛА – среднее давление в легочной артерии, срДПП – среднее давление в правом предсердии, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, SvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови, SaO<sub>2</sub> – насыщение кислородом крови.

При анализе лабораторных показателей у больных с ХТЭЛГ выявлены достоверно более высокие значения уровня креатинина, мочевины, калия в пределах нормальных значений, более высокие значения фибриногена, Д-димера, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка и уровня NT-proBNP. В общем анализе крови у пациентов с ИЛГ отмечались достоверно более высокие значения уровня гемоглобина, гематокрита, числа эритроцитов по сравнению с больными ХТЭЛГ.

Эргоспирометрия была проведена только 49 больным с ИЛГ и 28 больным с ХТЭЛГ по причине тяжести состояния, а также в связи с выраженными болями в нижних конечностях при педалировании, что связано с детренированностью данной группы пациентов. Отмечалась низкая толерантность к физической нагрузке у большинства пациентов, медиана максимальной нагрузки у пациентов с ИЛГ составила 50,0 [30,0; 75,0] Вт, а у пациентов с ХТЭЛГ – 60,0 [50,0; 75,0] Вт. Также в обеих группах отмечались низкие значения пикового потребления кислорода ( $VO_2\text{peak}$ ) и вентиляционного эквивалента по углекислому газу ( $VE/VCO_2$ ). Все полученные параметры эргоспирометрии были сопоставимы в группе ИЛГ и ХТЭЛГ, исключение составило время нагрузки, которое было значимо больше у пациентов с ИЛГ по сравнению с ХТЭЛГ (9,3 [6,4; 12,0] против 8,3 [6,5; 10,3] мин,  $p = 0,002$ ), и частота сердечных сокращений на максимальной нагрузке, которая также была значимо выше у пациентов с ИЛГ (135,0 [110,0; 145,0] против 120,0 [106,0; 147,0] уд/мин,  $p = 0,016$ ) «Таблица 5».

Таблица 5 – Показатели эргоспирометрии у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ

Показатели	Группа ХТЭЛГ (n=28)	Группа ИЛГ (n=49)	p
Время нагрузки, мин	8,3 [6,5; 10,3]	9,3 [6,4; 12,0]	0,002
Макс. нагрузка, Вт	60,0 [50,0; 75,0]	50,0 [30,0; 75,0]	0,195
ЧСС исходно, уд/мин	83,0 [76,0; 92,0]	84,0 [74,0; 95,0]	0,653
ЧСС на макс. нагрузке, уд/мин	120,0 [106,0; 147,0]	135,0 [110,0; 145,0]	0,016
O <sub>2</sub> пульс покой, мл/уд	3,6 [2,8; 4,5]	3,3 [2,0; 4,3]	0,144
O <sub>2</sub> пульс peak, мл/уд	7,1 [5,8; 7,1]	6,1 [4,5; 7,7]	0,195
VO <sub>2</sub> покой, л/мин	0,28 [0,21; 0,36]	0,30 [0,23; 0,37]	0,302
VO <sub>2</sub> peak, л/мин	0,9 [0,8; 1,1]	0,73 [0,59; 1,07]	0,975
VO <sub>2</sub> peak, мл/кг/мин	10,6 [8,4; 12,9]	11,2 [8,6; 14,6]	0,188
% VO <sub>2</sub> peak от макс	40,0 [38,0; 46,0]	39,0 [34,0; 56,0]	0,425
VCO <sub>2</sub> покой, л/мин	0,25 [0,18; 0,32]	0,23 [0,16; 0,31]	0,321

Продолжение таблицы 5

Показатели	Группа ХТЭЛГ (n=28)	Группа ИЛГ (n=49)	p
VCO <sub>2</sub> peak, л/мин	0,9 [0,79; 1,0]	0,75 [0,57; 1,17]	0,928
RER макс.	1,0 [0,97; 1,07]	0,99 [0,96; 1,02]	0,232
VE покой, л/мин	9,0 [8,04; 15,0]	11,0 [8,0; 15,0]	0,209
VE макс.наг., л/мин	34,0 [26,0; 43,0]	32,0 [23,0; 45,0]	0,976
VT покой, л	0,59 [0,42; 0,68]	0,46 [0,35; 0,67]	0,249
VT макс.нагр., л	1,42 [1,08; 1,92]	1,17 [0,83; 1,63]	0,478
VE/VCO <sub>2</sub>	37,0 [33,0; 46,0]	41,0 [31,2; 46,0]	0,542

П р и м е ч а н и е – Данные представлены в виде Me [25 %; 75 %]. ЧСС – частота сердечных сокращений, O<sub>2</sub> пульс – кислородный пульс, VO<sub>2</sub> peak – пиковое потребление кислорода, RER – дыхательный коэффициент, VE – минутная вентиляция, VT – максимальный дыхательный объем, VE/VCO<sub>2</sub> – вентиляционный эквивалент по углекислому газу.

### Разработка скринингового опросника для ранней диагностики ХТЭЛГ и ИЛГ

Для разработки скринингового опросника проводилась оценка клинических симптомов, анамнестических сведений, данных физикального осмотра у 130 больных с ХТЭЛГ в сопоставлении с группой сравнения (193 пациентами с ИЛГ) и группой контроля - 88 больными с ГБ. Опросник состоит из 6 разделов «Таблица 6». В дальнейшем проводилась оценка как по общей сумме баллов, так и по отдельным шкалам. По клиническим симптомам и данным физикального осмотра наибольшее количество баллов было при ХТЭЛГ 5 [3; 5] и 2,5 [2; 4], тогда как у пациентов с ИЛГ – 4 [3; 5] и 2 [1; 2] соответственно. Суммарное количество баллов также было наибольшим в группе ХТЭЛГ 11,5 [10,5; 14], в группе ИЛГ – 10 [9; 12], в группе ГБ – 2,5 [1; 4].

Таблица 6 – Опросник для больных с подозрением на наличие ХТЭЛГ и ИЛГ

Признаки	Баллы	
1. Клинические симптомы		
1) Одышка на высоте физической нагрузки или в покое		
2) Повышенная утомляемость/слабость		
3) Сердцебиение		
4) Головокружение		
5) Обмороки		
6) Боли в груди		
7) Кашель		
8) Кровохарканье		
9) Отеки голеней и стоп		

Продолжение таблицы 6

Признаки	Баллы	
2. Данные физикального осмотра		
1) Акцент (расщепление) II тона над легочной артерией 2) Систолический шум над мечевидным отростком/Шум Грэхема Стилла 3) Цианоз – центральный/периферический 4) «Барабанные палочки»/«часовые стекла» 5) Асцит/гепатомегалия 6) Периферические отеки 7) Варикозное расширение вен нижних конечностей 8) Хрипы в легких		
3. Анамнестические сведения		
1) Наличие ЛГ у родственников 2) Случаи внезапной смерти по неустановленной причине 3) Прием лекарственных препаратов (аноректики, гормональные контрацептивы, амфетамины, кокаин, химиотерапия) 4) Появление симптомов в период беременности, после родов или аборта 5) Появление симптомов после ОРВИ или пневмонии 6) Появление симптомов после стресса или чрезмерной физической нагрузки 7) Документированная ТЭЛА в анамнезе		
4. Наличие состояний, ассоциированных с ЛГ		
1) Наследственные тромбофилии 2) Имплантированный кава-фильтр 3) Онкология 4) Заболевания щитовидной железы/заместительная терапия гормонами щитовидной железы 5) Спленэктомия		
5. Наличие признаков ЛГ по данным ЭКГ		
6. Наличие признаков ЛГ по данным рентгенографии органов грудной клетки		

Таким образом, пороговым баллом, при котором диагноз ЛГ высоковероятен и требует срочного направления в Экспертный центр, был принят  $\geq 11$ , при сумме баллов 5–10 диагноз ЛГ вероятный и желательно направление в Экспертный центр, а при  $< 5$  баллов ЛГ отсутствует. Валидация опросника проводилась с использованием конструктивной, дискриминантной и критериальной валидности.

Для оценки дискриминантной валидности опросника был выполнен ROC-анализ, позволяющий оценить чувствительность и специфичность опросника, по суммарной

оценке, первичного обследования. В качестве группы контроля была определена группа пациентов с ГБ. Площадь под операционной кривой составила 0,949, 95% ДИ: 0,9136-0,982,  $p = 0,001$  «Рисунок 6».

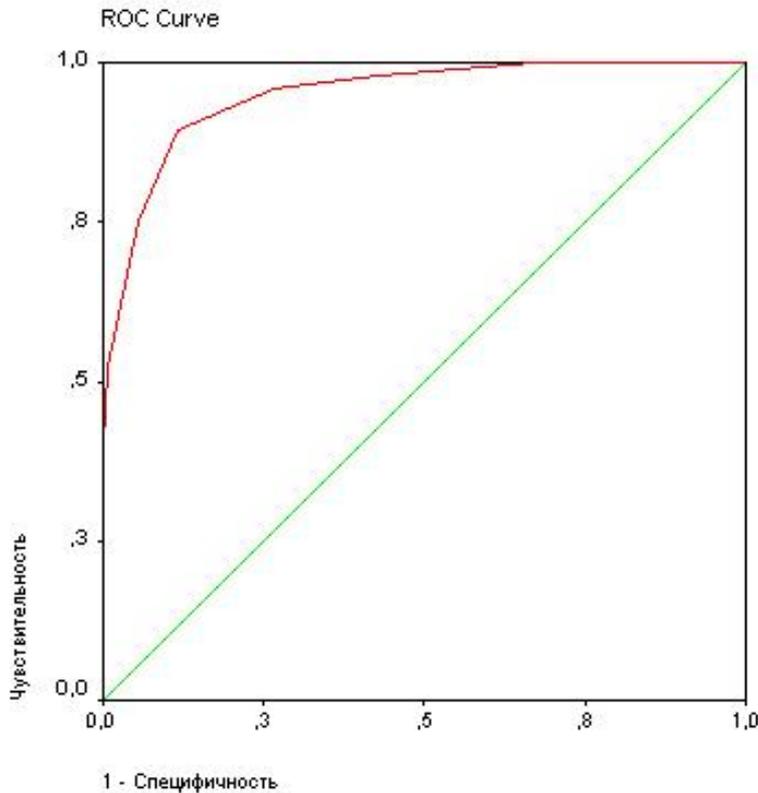


Рисунок 6 – Оценка чувствительности и специфичности опросника

### **Изучение эффективности различных режимов специфической терапии у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ**

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от тяжести функциональных и гемодинамических нарушений, профиля коморбидности. В связи с наличием  $\geq 3$  факторов риска посткапиллярной ЛГ (ГБ, ИБС, ожирение, СД, фибрилляция предсердий) ЛАГ-специфическую терапию не получали 53 (23,8%) пациента, у них основной упор был сделан на лечении базовой патологии, также эта подгруппа пациентов была в основном на терапии НМГ. Большею доле больных назначался режим монотерапии (143 пациента) – 64,4%, двойную комбинированную терапию принимали 24 пациента (10,8%) и только 1% получали тройную терапию. При анализе монотерапии наиболее часто назначаемым препаратом для неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ был силденафил (42%), вторым по частоте назначения был риоцигуат (26,1%), илопрост принимали 14,9%. Доля пациентов, принимающих бозентан составила

3%. Другие антагонисты рецепторов эндотелина, такие как мацитентан и амбризентан, составили 2,7% и 0,9%, соответственно.

В ходе сравнительного анализа подгрупп лечения выявлены достоверные различия по демографическим показателям: пациенты без специфической терапии были старше в среднем на 2 и 9 лет, чем пациенты на моно- и комбинированной терапии, соответственно; в группе комбинированной терапии преобладали лица женского пола по сравнению с пациентами без специфической терапии. Пациенты на комбинированной терапии исходно были тяжелее, преимущественно в IV ФК (67%), с наименьшей ДТБМХ. У пациентов на комбинированной терапии по данным эхокардиографии достоверно чаще выявлялись более высокие значения СДЛА, а также трикуспидальная недостаточность 3-4 степени, выпот в перикарде, расширение НПВ с ее недостаточным коллабированием на вдохе. В подгруппе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией достоверно чаще встречались наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром, тромбоз вен нижних конечностей, системная красная волчанка, неспецифический язвенный колит, железодефицитная анемия ( $p < 0,05$ ). ХСН реже встречались у пациентов, не требующих ЛАГ-специфической терапии ( $p < 0,05$ ). Количество пациентов со спленэктомией в анамнезе и варикозной болезнью нижних конечностей было достоверно больше в группе пациентов на монотерапии по сравнению с пациентами без специфической терапии и на комбинированной терапии ( $p < 0,05$ ) «Таблица 7».

Таблица 7 – Исходные характеристики неоперабельных пациентов ХТЭЛГ в зависимости от режима терапии

Параметры	Подгруппа без специфической терапии (n=53)	Подгруппа монотерапии (n=143)	Подгруппа комбинированной терапии (n=26)
Клинико-демографические показатели			
Возраст, лет (Mean±SD)	66,5 ± 14,9 ^	54,7 ± 14,0 *	47,7 ± 14,4 #
(%) женщин	45,9%	55,8%	69,7% ^
Сопутствующие заболевания и состояния (%)			
≥ 3 факторов риска развития посткапиллярной ЛГ	87,8% ^*	0	0

Продолжение таблицы 7

Параметры	Подгруппа без специфической терапии (n=53)	Подгруппа монотерапии (n=143)	Подгруппа комбинированной терапии (n=26)
Наследственные тромбофилии	29,6%	20,7%	39,4% #
Антифосфолипидный синдром	11,2%	7,4%	24,2% #
Тромбофлебит вен нижних конечностей	57,1%	49,5%	69,7% #
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	15,3%	25,0% #	9,1%
Спленэктомия	1,0%	6,9% *	0
Системная красная волчанка	0	1,1%	9,1% ^ #
Хроническая сердечная недостаточность	41,8% *^	56,9%	60,6%
Неспецифический язвенный колит	0	0	6,1% ^#
Железодефицитная анемия	5,1%	2,1%	9,1% #

Примечание – ^ –  $p < 0,05$  между пациентами без терапии и на комбинированной терапии; \* –  $p < 0,05$  между пациентами без терапии и на монотерапии; # –  $p < 0,05$  между пациентами на монотерапии и на комбинированной терапии; факторы риска развития посткапиллярной легочной гипертензии (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет, фибрилляция предсердий)

На основании результатов проведенного исследования можно сформулировать концепцию тактики ведения пациентов с ХТЭЛГ, который представлен на «Рисунке 7».

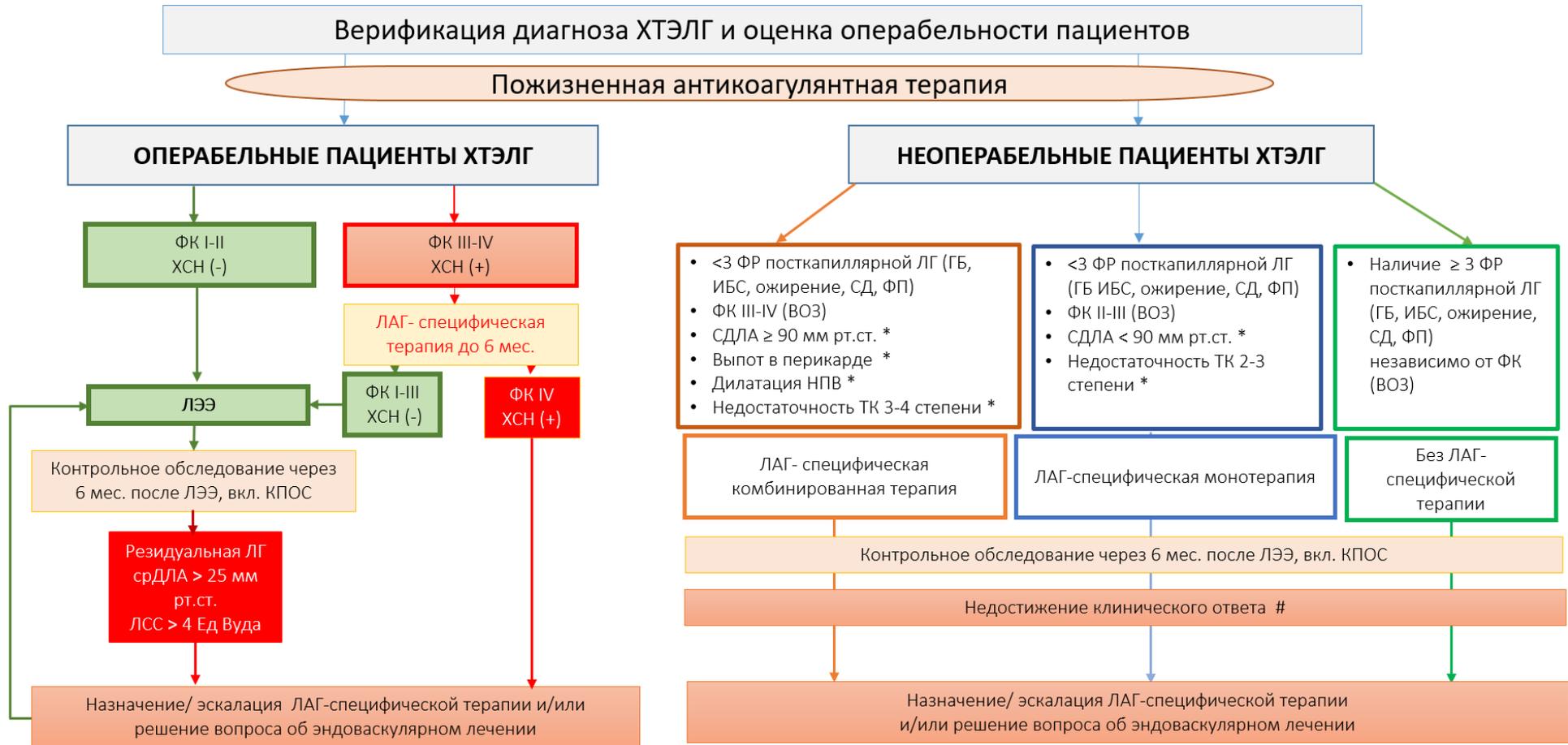
Подходы к лечению ХТЭЛГ определяются в зависимости от операбельности пациента, функционального статуса, наличия признаков декомпенсации ХСН, числа факторов риска развития посткапиллярной ЛГ (ГБ, СД 2 типа, ИБС, ожирение, фибрилляция предсердий).

Комбинированная терапия представляется привлекательным подходом лечения пациентов с ХТЭЛГ, поскольку подразумевает использование лекарственных препаратов, одновременно воздействующих на несколько звеньев патогенеза, однако в настоящее время информации о возможности и целесообразности назначения комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ХТЭЛГ крайне мало. В нашем исследовании

у технически неоперабельных пациентов показана эффективность стартовой комбинированной терапии у пациентов с ФК III-IV, СДЛА  $\geq 90$  мм рт.ст, недостаточностью ТК 3-4 степени, выпотом в полости перикарда, дилатацией НПВ (по данным ЭхоКГ), с  $< 3$  факторами риска развития посткапиллярной ЛГ. К 6 мес. лечения удалось достичь достоверного увеличения сатурации кислорода в смешанной венозной крови ( $SvO_2$ ) и снижения ЛСС; к 12 мес. наблюдения отмечалось достоверное уменьшение выраженности гипертрофии передней стенки ПЖ и улучшение насыщения кислородом крови по сравнению с исходными значениями. Эффективность ЛАГ-специфической монотерапии показана у пациентов с ХТЭЛГ в ФК II-III, СДЛА  $< 90$  мм рт.ст. и недостаточностью ТК 2-3 степени по данным ЭхоКГ, с  $< 3$  факторами риска развития посткапиллярной ЛГ. Выявлены предикторы долгосрочного клинического ответа на специфическую терапию у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ: отсутствие обеднения легочного рисунка по данным рентгенографии органов грудной клетки в 5,91 раза повышает шансы на хороший клинический ответ, отсутствие ХСН – в 5,79 раза, а недостаточность легочного клапана 0-I степени – в 9,2 раза (по данным ЭхоКГ). Несомненно, данные результаты еще раз демонстрируют, что следует активно применять рутинные методы диагностики, в частности, рентгенографию органов грудной клетки, которая позволяет выявить обеднение периферического рисунка за счет выраженного ремоделирования сосудов легочного русла, их сужение, перераспределение кровотока и «запустевание» дистального русла.

Технически неоперабельным пациентам с  $\geq 3$  факторами риска развития посткапиллярной ЛГ, независимо от ФК следует назначить поддерживающую терапию в полном объеме, которая к 6 мес. приводит к достоверному улучшению параметров гемодинамики – снижению ДЛА, ЛСС; к 12 мес. – увеличению  $SvO_2$ ; к 6 и 12 мес. лечения – к достоверному приросту ДТ6МХ, уменьшению размеров ПЖ, снижению СДЛА и степени трикуспидальной регургитации по данным ЭхоКГ.

Технически операбельным пациентам с ХТЭЛГ в ФК III-IV и ХСН возможно назначение предшествующей операции ЛЭЭ ЛАГ-специфической терапии сроком до 6 мес. с последующей повторной оценкой операбельности «Рисунок 7».



Примечание: \*- по данным эхокардиографии; #-достижение клинического ответа определялось при наличии следующих 4-х факторов: ФК I-II, сердечный индекс  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, прирост ДТ6МХ > 30 м и снижение уровня NT-proBNP  $\geq 30\%$  по сравнению с исходным уровнем.

Рисунок 7 – Алгоритм лечения пациентов с ХТЭЛГ

### Выживаемость больных с ХТЭЛГ в зависимости от статуса операбельности

За период наблюдения с 2012 года по 2022 год всего умерло 32 пациента. Среди операбельных умерло 7 пациентов (7,2%), среди неоперабельных – 18 пациентов (8,1%). Основная причина – прогрессирование ЛГ. Пятилетняя выживаемость не различалась у пациентов в зависимости от статуса операбельности: у неоперабельных пациентов составила 94,4%, операбельных – 91,1%,  $p = 0,385$  «Рисунок 8».

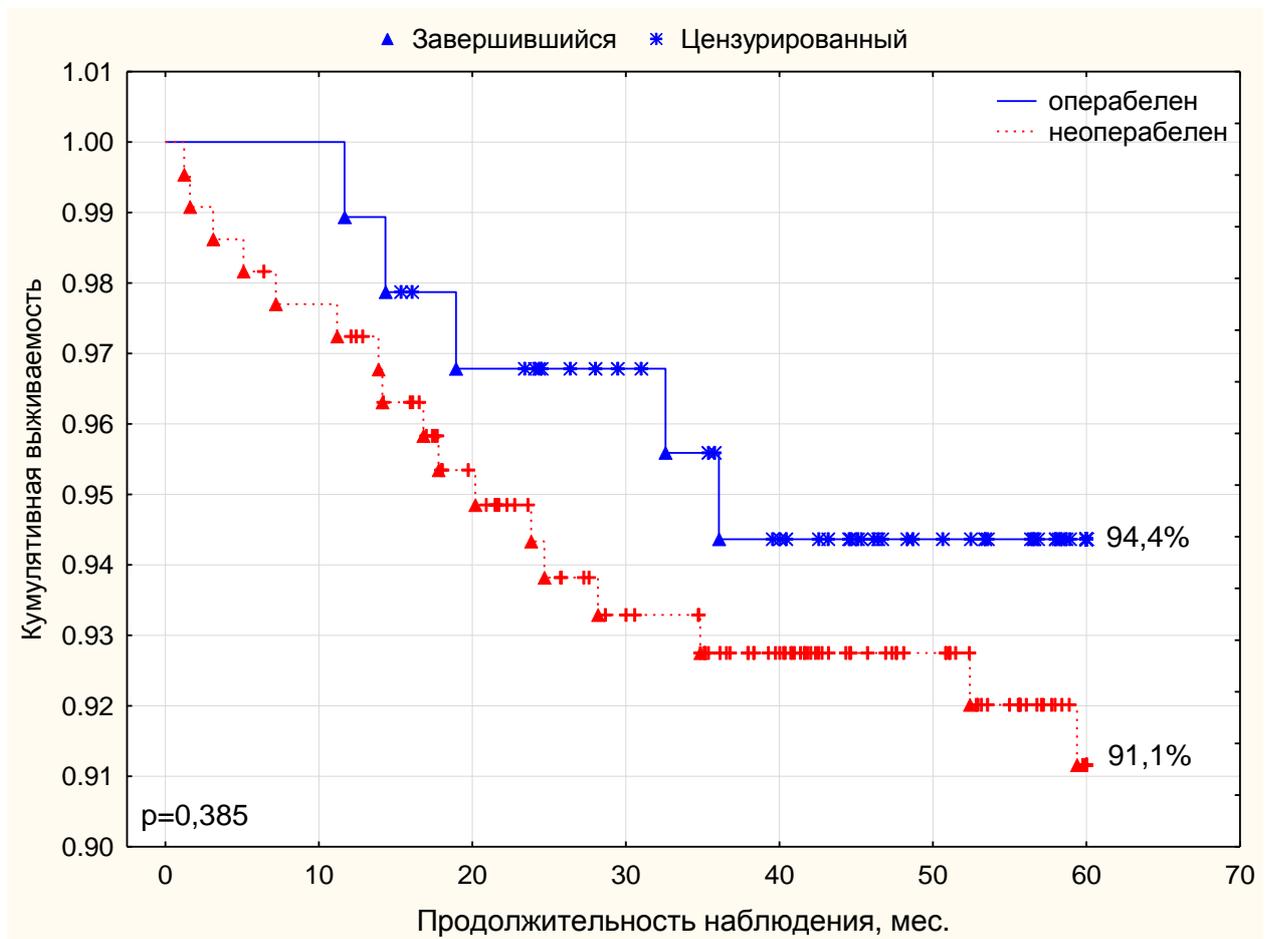


Рисунок 8 – Общая выживаемость операбельных и неоперабельных пациентов

При анализе выживаемости различных групп неоперабельных пациентов с учетом выбранной тактики лечения выявлена достоверно лучшая 5-летняя выживаемость у пациентов без потребности в назначении ЛАГ-специфической терапии и на монотерапии, по сравнению с пациентами на комбинированной терапии «Рисунок 9». Это объясняется исходно более тяжелым статусом этих пациентов.

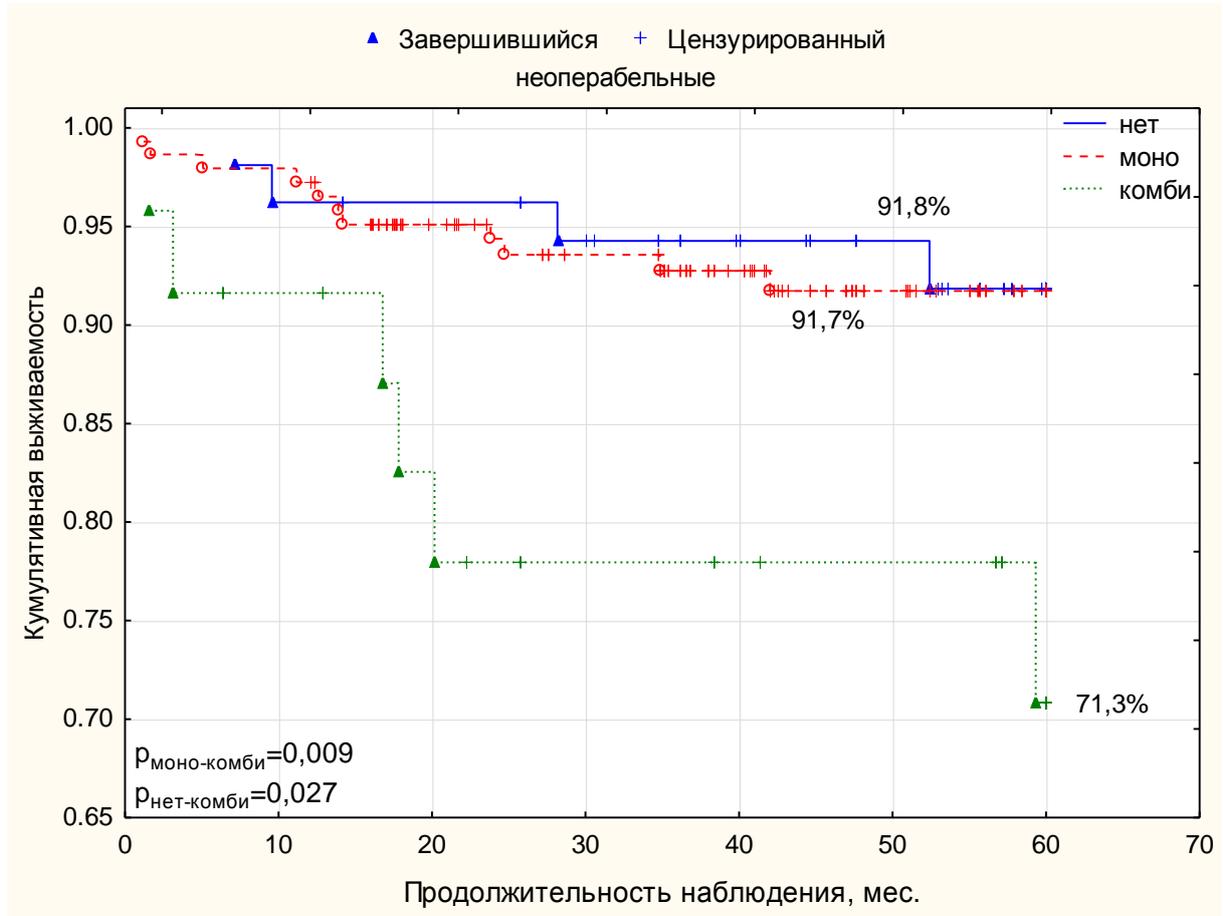


Рисунок 9 – Общая выживаемость групп неоперабельных пациентов с различными режимами ЛАГ-специфической терапии

На «Рисунке 10» представлена диаграмма форест-плот, отражающая предикторы, влияющие на прогноз: женский пол (ОШ = 2,8; 95% ДИ: 1,38-5,76;  $p=0,004$ ), наличие тромбов в правых камерах сердца (ОШ = 10,7; 95% ДИ: 1,21-94,18;  $p=0,033$ ), уровень Д-димера более 0,5 мкг/мл (ОШ = 2,5; 95% ДИ: 1,21-5,24;  $p=0,013$ ) у пациентов с ХТЭЛГ ассоциировался с неблагоприятным прогнозом.

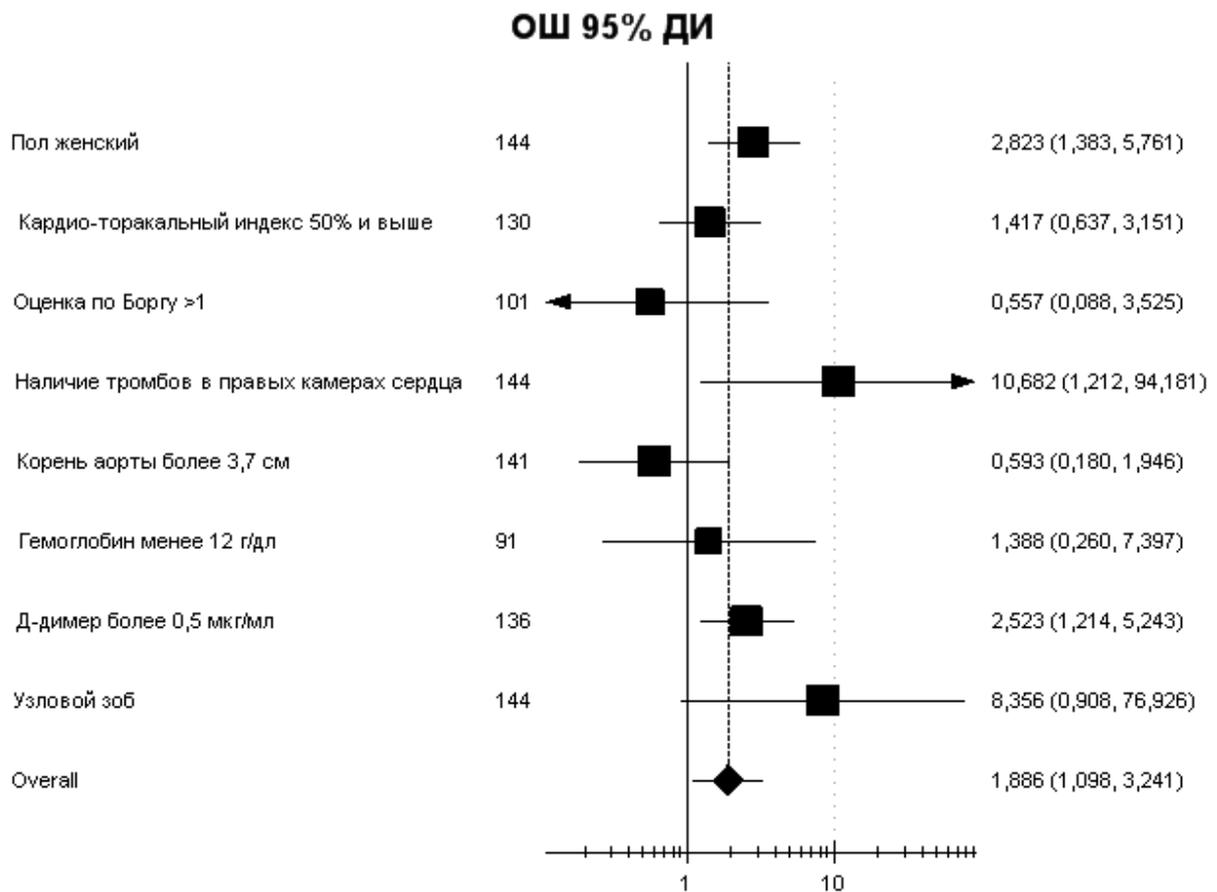


Рисунок 10 – Диаграмма форест-плот по поиску предикторов неблагоприятного прогноза

### **Клиническое течение ХТЭЛГ у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции**

62 пациента с технически неоперабельной ХТЭЛГ в среднем возрасте  $55,8 \pm 14,8$  лет, среди которых 62% составили женщины, перенесли новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Длительность течения COVID-19 составила 14 [10; 30] дней. Получение медицинской документации осуществлялось с помощью дистанционных методов связи. Клиническая картина COVID-19 у большинства пациентов с ХТЭЛГ характеризовалась лихорадкой, общей слабостью, аносмией, одышкой. МСКТ органов грудной клетки была проведена 24 пациентам (39%), по результатам которой верифицировано развитие вирусной пневмонии в основном (54,2%) с поражением менее 25% объёма лёгких (КТ 1), у 37,5% пациентов вовлечение от 25% до 50% объёма лёгких (КТ 2) и только у 8,3% пациентов было выявлено вовлечение от 50% до 75% объёма лёгких (КТ 3).

Все пациенты получали антикоагулянтную терапию: чаще всего антагонист витамина К – варфарин (54%) с достижением МНО 2,6 [2,3; 3,0]; реже пациенты (22%) принимали ривароксабан (суточная доза 20 мг), 13% находились на эноксапарине натрия в лечебной дозе, 10% – на апиксабане (суточная доза 10 мг), единичные пациенты принимали дабигатрана этексилат (суточная доза 300 мг). Госпитализация потребовалась 33 пациентам (53,2%). В среднем госпитализация длилась 10 дней (30,3%), минимально – 4 дня (3,03%), а максимально – 20 дней (6,06%). Около 60% принимали противовирусные препараты, у половины пациентов назначались витамины; глюкокортикоиды – в 29% случаях, и только 3,2% пациентам потребовалось назначение генно-инженерной биологической терапии. В связи с высоким риском микст-инфекции применяли эмпирическую антибактериальную терапию у 63%.

На момент заболевания COVID-19 большинство пациентов (92%) принимали специфическую терапию, преимущественно риоцигуатом в дозе 7,5 мг/сут (60%) «Рисунок 11».

Риоцигуат (n=34)	• доза 7,5 мг/сут
Силденафил (n=19)	• доза 60 мг/сут
Мацитентан (n=3)	• доза 10 мг/сут
Бозентан (n=1)	• доза 250 мг/сут

Рисунок 11 – Специфическая терапия пациентов с ХТЭЛГ во время COVID-19

Пациенты после перенесенного COVID-19 наблюдались в течение 12 мес., с периодичностью визитов каждые 3-6 мес. Новых эпизодов тромбоэмболии, прогрессирования ЛГ на фоне COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ не отмечалось. Летальных исходов не зарегистрировано. По функционально-гемодинамическому статусу отрицательной динамики по сравнению с предыдущими данными не

отмечалось, потребности в эскалации ЛАГ-специфической терапии не было «Таблица 8».

Таблица 8 – Динамика функционально-гемодинамических показателей пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ до и после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Показатели	До COVID-19 (n=62)	Через 12 мес. после COVID-19 (n=62)
ФК, I/II/III/IV (%)	9/45/43/3	8/42/45/5
ДТ6МХ, м Ме [25 %; 75 %]	415,0 [369,0; 438,0]	400,0 [338,8; 431,5]
NT- proBNP, нг/мл Ме [25 %; 75 %]	268 [93,5; 667,5]	225 [83; 754,5]
СИ, л/мин/м <sup>2</sup> (Mean±SD)	2,47 ± 0,61	2,43 ± 0,58
ЛСС, дин×с×см <sup>-5</sup> (Mean±SD)	837 ± 285	729 ± 327

П р и м е ч а н и е: ФК – функциональный класс, ДТ6МХ – дистанция в тесте с шестиминутной ходьбой, NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, СИ – сердечный индекс, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

### **Разработка прогностической модели в период пандемии новой коронавирусной инфекции для выявления пациентов высокого риска прогрессирования ХТЭЛГ**

Во время пандемии COVID-19 у 100 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, получавших ЛАГ-специфическую терапию, в ходе госпитализации были проанализированы частота и выраженность клинических симптомов (см. раздел «Материалы и методы»). Степень выраженности клинических симптомов пациенты оценивали по бальной системе (от 0 – полное отсутствие до 10 – максимальная выраженность). Проводилось комплексное обследование, включая КПОС, которое позволило оценить риск прогрессирования заболевания и смертности по таблице оценки риска в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. ROC-анализ выполнялся по отношению к вышеупомянутой таблице оценки риска: низкий/промежуточный риск в сравнении с высоким риском.

Для определения порогового значения баллов, позволяющего выявить пациентов высокого риска, которым необходимо незамедлительное обращение к

врачу для решения вопроса о госпитализации, был использован ROC-анализ с вычислением площади под кривой, AUC. Уровень значимости p-value был принят  $p < 0,05$  «Рисунок 12».

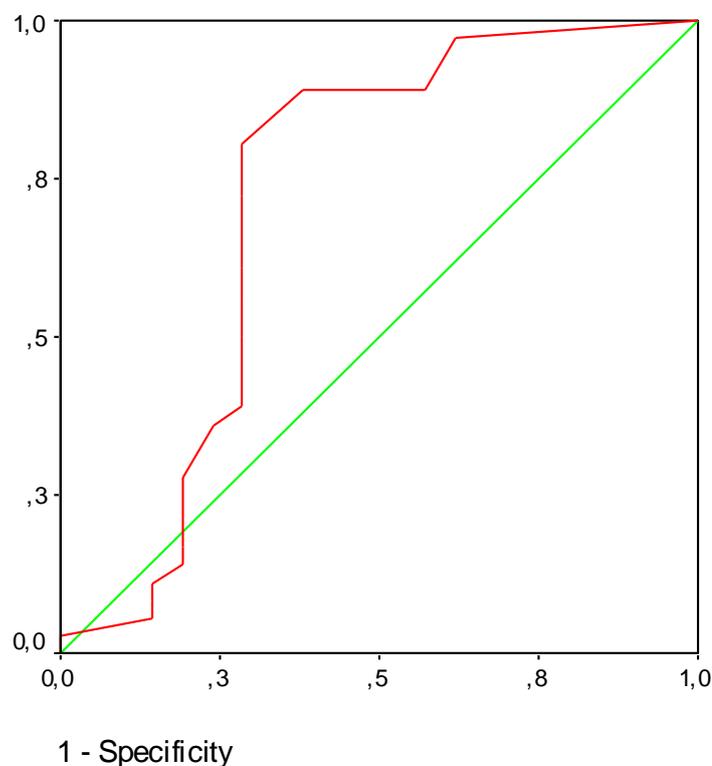


Рисунок 12 – ROC-анализ для прогнозирования высокого риска

Площадь под кривой составила 0,715, 95% ДИ: 0,551-0,879,  $p < 0,01$ . Для точки деления, равной 5, чувствительность составила 75,2%, специфичность – 71,4%. При количестве баллов по выделенным признакам, равном 5 и более, можно прогнозировать высокий риск прогрессирования ХТЭЛГ и смертности, то есть рекомендовать больному очно посетить врача для решения вопроса о госпитализации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования показаны сложности своевременной постановки диагноза ХТЭЛГ. Диагноз устанавливался преимущественно пациентам уже в III-IV ФК с явлениями ХСН. С другой стороны, ложный диагноз выявлялся у 11,2%, направленных с подозрением на ХТЭЛГ в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Длительное время ожидания пациентами операции

ЛЭЭ, которое составляет в среднем 13,3 мес., у многих пациентов является одной из причин развития резидуальной ЛГ после ЛЭЭ.

Впервые в РФ проведен сравнительный анализ пациентов с резидуальной ЛГ после ЛЭЭ не только с пациентами с нормализацией ДЛА после хирургического лечения, но также с пациентами с неоперабельной ХТЭЛГ. Пациенты с нормализацией давления в легочной артерии после операции ЛЭЭ исходно характеризовались высокой приверженностью к антикоагулянтной терапии, чаще в виде НМГ, а также были с установленным кава-фильтром. В результате сравнительного анализа категории пациентов с резидуальной ЛГ после ЛЭЭ с технически неоперабельными пациентами удалось показать совпадение по большинству характеристик. Данный факт еще раз подтверждает позднюю диагностику заболевания и направление в экспертные центры ЛГ: несвоевременное проведение операции ЛЭЭ приводит к выраженному ремоделированию легочных сосудов, что вносит вклад в развитие резидуальной ЛГ после оперативного лечения.

Впервые в РФ проведен комплексный анализ неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ с пациентами ИЛГ. Главными отличительными особенностями, которые помогут в ранней диагностике, являются более старший возраст пациентов с ХТЭЛГ, преобладание мужчин, достоверно большая частота факторов риска и состояний, которые ассоциированы с более высоким риском развития ХТЭЛГ (наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром, тромбоз нижних конечностей, онкологические заболевания и спленэктомия в анамнезе), также они чаще по сравнению с ИЛГ имеют сопутствующие заболевания в виде хронической болезни почек, нарушений ритма сердца по типу фибрилляции и трепетания предсердий, ГБ, ИБС. При анализе лабораторных показателей у больных с ХТЭЛГ выявлены достоверно более высокие значения фибриногена, Д-димера, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка и уровня NT-proBNP, а также более высокие значения уровня креатинина, мочевины, калия в пределах нормальных значений.

Разработан и валидирован скрининговый опросник, который может быть предложен для широкого применения в рутинной медицинской практике и рекомендован для скрининга больных с ХТЭЛГ и ИЛГ.

Подходы к лечению ХТЭЛГ определяются в зависимости от операбельности пациента, функционального статуса, наличия признаков декомпенсации ХСН, числа факторов риска развития посткапиллярной ЛГ (ГБ, СД 2 типа, ИБС, ожирение, фибрилляция предсердий).

Разработана прогностическая модель, основанная на анализе клинических симптомов по бальной системе от 0 до 10 баллов у пациентов с ХТЭЛГ, которая позволяет с высокой точностью прогнозировать высокий риск ухудшения состояния и необходимость немедленной госпитализации в условиях пандемии COVID-19.

## **ВЫВОДЫ**

- 1) При установлении диагноза ХТЭЛГ у операбельных и неоперабельных пациентов имеются сопоставимые показатели клинико-функционального и гемодинамического статуса, достоверно не различается длительность периода от начала симптомов до диагностики заболевания. У операбельных больных достоверно чаще выявляются наследственные тромбофилии, прием комбинированных оральных контрацептивов и имплантированный кава-фильтр.
- 2) Показатели функционального и гемодинамического статуса в группах неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ достоверно не различаются. Пациенты с нормализацией давления в легочной артерии после ЛЭЭ по сравнению с группой резидуальной ХТЭЛГ характеризуются исходно достоверно более низким легочным сосудистым сопротивлением; менее выраженной дилатацией долевых ветвей легочной артерии по данным ЭхоКГ; большей частотой имплантации кава-фильтра в нижнюю полую вену и назначением низкомолекулярных гепаринов в дебюте заболевания.
- 3) В дебюте заболевания и на момент установления диагноза у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ при сравнении с группой ИЛГ отмечается более старший возраст с преобладанием мужчин с коморбидностью, имеются более выраженные функциональные и гемодинамические нарушения, что следует учитывать при дифференциально-диагностическом поиске.
- 4) Предоперационная специфическая терапия у 47,4% пациентов с технически операбельной ХТЭЛГ с ФК III-IV, декомпенсацией ХСН к 6 мес. позволяет достичь

клинического улучшения с достижением сердечного индекса  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup> у большинства пациентов с последующим хирургическим лечением.

5) Пациенты с назначением стартовой комбинированной специфической терапии (11,8%) в сравнении с подгруппой монотерапии (64,4%) при установлении диагноза характеризуются более тяжелыми функциональными нарушениями, высокими значениями систолического давления в легочной артерии, наличием трикуспидальной недостаточности 3-4 степени, дилатацией нижней полой вены и недостаточным ее коллабированием на вдохе, наличием выпота в полости перикарда при ЭхоКГ.

6) В результате ЛАГ-специфической монотерапии к 6 и 12 мес. у неоперабельных пациентов отмечается достоверное улучшение всего комплекса параметров функционального и гемодинамического статуса. При назначении ЛАГ-специфической комбинированной терапии к 6 мес. у неоперабельных пациентов выявляется достоверное снижение ЛСС и увеличение SvO<sub>2</sub>; к 12 мес. – уменьшение выраженности гипертрофии правого желудочка.

7) Выживаемость у неоперабельных пациентов ХТЭЛГ, получающих специфическую монотерапию или исключительно антикоагулянтную терапию, общая 5-летняя выживаемость составляет 91,7 и 91,8% соответственно; в группе комбинированной терапии – 71,3%, что обусловлено более тяжелым клинико-функциональным и гемодинамическим статусом пациентов при установлении диагноза.

8) Общая 5-летняя выживаемость у неоперабельных и операбельных пациентов с ХТЭЛГ составляет 91,1% и 94,4% соответственно ( $p=0,385$ ). Факторами риска неблагоприятного исхода у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ являются женский пол (ОШ = 2,8 [1,38;5,76]),  $p = 0,004$ , наличие тромбов в правых камерах сердца (ОШ=10,7 [1,21;94,18]),  $p = 0,03$ , повышение Д-димера более 0,5 мкг/мл (ОШ = 2,5 [1,21;5,24]),  $p = 0,01$ .

9) При 12-месячном наблюдении после перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ не отмечалось прогрессирования основного заболевания, новых эпизодов тромбоэмболии легочной артерии и летальных исходов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) Рекомендуется внедрение в клиническую практику разработанного скринингового опросника, включающего разделы клинических симптомов, данных физикального осмотра и анамнестических сведений, наличие заболеваний, ассоциированных с ЛГ, инструментальных методов обследования; выявление среднего балла  $\geq 11$  позволяет идентифицировать группу пациентов с ХТЭЛГ и ИЛГ для своевременного направления в экспертный центр.
- 2) Для прогнозирования клинического ответа у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ при наличии  $< 3$  факторов риска посткапиллярной ЛГ рекомендуется использовать следующие предикторы: недостаточность легочного клапана 0-1 степени (ОШ = 9,2; 95% ДИ: 0,65-129,4), отсутствие обеднения периферического сосудистого рисунка (ОШ = 5,91; 95% ДИ: 0,77-44,7) и признаков ХСН (ОШ = 5,79; 95% ДИ: 0,69-48,2) (чувствительность 57,1%, специфичность 87,1%,  $p = 0,001$ ), что указывает на необходимость раннего начала лечения.
- 3) У технически операбельных пациентов в ФК III-IV (ВОЗ), явлениями ХСН следует рассмотреть назначение специфической терапии сроком до 6 мес. с последующим решением вопроса о возможности хирургического лечения или эскалации ЛАГ-специфической терапии; у технически операбельных пациентов ФК I-II (ВОЗ), при отсутствии клинических признаков ХСН рекомендовано проведение ЛЭЭ без предшествующей ЛАГ-специфической терапии.
- 4) У технически неоперабельных пациентов с  $\geq 3$  факторами риска развития посткапиллярной ЛГ, в ФК I (ВОЗ) следует отложить назначение ЛАГ-специфической терапии; проведение монотерапии следует рассмотреть у пациентов с  $< 3$  факторами риска развития посткапиллярной ЛГ в ФК II-III (ВОЗ), СДЛА  $< 90$  мм рт.ст, недостаточностью трикуспидального клапана 2-3 степени; стартовой комбинированной терапии – при ФК III-IV (ВОЗ), СДЛА  $\geq 90$  мм рт.ст, недостаточностью трикуспидального клапана 3-4 степени, наличии выпота в полости перикарда, расширении нижней полой вены с недостаточным коллабированием на вдохе.
- 5) В выборе антикоагулянтной терапии операбельным пациентам с ХТЭЛГ предпочтительно назначение низкомолекулярных гепаринов наряду с установкой кава-фильтра с учётом возможности снижения риска резидуальной ЛГ после ЛЭЭ.

б) Рекомендуется внедрение в клиническую практику прогностической модели, разработанной в период пандемии новой коронавирусной инфекции, для выявления высокого риска смертности и необходимости немедленного обращения за медицинской помощью.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Валиева, З. С.** Выбор специфической и антикоагулянтной терапии у пациентов с впервые выявленной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от статуса операбельности / **З.С. Валиева**, Т.В. Мартынюк // Российский кардиологический журнал. – 2023. - Т. 28. – № 3. – С. 71-78.
2. **Валиева, З. С.** Предикторы клинического ответа на специфическую терапию у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и дистальным типом поражения легочного сосудистого русла / **З.С. Валиева**, И.Н.Ляпина, Т.В. Мартынюк // Системные гипертензии. – 2023. – Т.20. – №3. – С.5-10.
3. Мусашайхова, С.А. Результаты длительной терапии риоцигуатом, включая стратегию переключения с силденафила, у пациентов с легочной гипертензией различного генеза / С.А. Мусашайхова, **З.С. Валиева**, Т.В. Мартынюк // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2023. – №4.– С.42-55
4. **Валиева, З. С.** Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: от патогенеза к выбору тактики лечения / **З.С. Валиева**, Т.В. Мартынюк // Терапевтический архив. - 2022. – Т. 94. – №7. – С. 791-796.
5. **Валиева, З. С.** Характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным Российского национального регистра/ **З.С. Валиева**, Т.В. Мартынюк, С.Н, Наконечников, И.Е. Чазова // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – №9. – С.1058–1065.
6. **Валиева, З.С.** Особенности поддерживающей и специфической медикаментозной терапии у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным Российского регистра. **З.С. Валиева**, С.Е. Грацианская, И.Н. Таран, Т.В. Мартынюк // Кардиологический вестник. Специальный выпуск. – 2020. – С. 24-25

7. **Валиева, З. С.** Применение риоцигуата для лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией/ **З.С. Валиева**, С.Е. Грацианская, Т.В. Мартынюк // Кардиология. – 2020. – Т.60. – №8. – С.115-123.
8. Газизов, В. В. Результаты легочной тромбэндартерэктомии в зависимости от величины легочного сосудистого сопротивления и ангиографического индекса поражения легочной артерии / В.В. Газизов, К.В. Мершин, Е.А. Табакьян, ..., **З.С.Валиева** [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. –Т. 17. — № 1. – С. 62–68.
9. Чазова, И. Е. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра / И.Е. Чазова, **З.С. Валиева**, С.Н. Наконечников [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. — № 9. – С. 77-87.
10. Чазова, И. Е. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, **З.С. Валиева** [и др.] // Терапевтический архив. — 2018. —Т. 90. — № 9. —С. 101-109.
11. Таран, И. Н. Спировелозергометрия в стратификации риска пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / И.Н. Таран, **З.С. Валиева**, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 86-92.
12. **Валиева, З. С.** Валидация опросника для ранней диагностики легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / **З.С. Валиева**, С.И. Глухова, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2016. – Т. 13. — № 1. – С. 34 – 38.
13. Chazova, I. Y. Clinical and Instrumental Characteristics of Newly Diagnosed Patients with Various Forms of Pulmonary Hypertension according to the Russian National Registry / I.Y. Chazova, T. V. Martynyuk, **Z. Valieva** [et al.] // BioMed Research International. – 2020. – Vol.2020. - Article ID .6836973. – P.12.
14. Taran, I. The impact of comorbidity status on prognosis in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension / I.Taran, **Z.Valieva**, A.Belogurov [et al.] // Journal of Hypertension. – 2019.– №37. – P.e51-e52.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АГП – Ангиопульмонография  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГБ – Гипертоническая болезнь  
ДДЛА – Диастолическое давление в легочной артерии  
ДЗЛА – Давление заклинивания легочной артерии  
ДИ – Доверительный интервал  
ДЛА – Давление в легочной артерии  
ДПП – Давление в правом предсердии  
ДТ6МХ – Дистанция в тесте с шестиминутной ходьбой  
ИБС – Ишемическая болезнь сердца  
ИЛГ – Идиопатическая легочная гипертензия  
КПОС – Катетеризация правых отделов сердца  
ЛАГ – Легочная артериальная гипертензия  
ЛГ – Легочная гипертензия  
ЛЖ – Левый желудочек  
ЛСС – Легочное сосудистое сопротивление  
ЛЭЭ – Легочная тромбэндартерэктомия  
МНО – Международное нормализованное отношение  
МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томография  
НМГ – Низкомолекулярные гепарины  
НПВ – Нижняя полая вена  
ОШ – Отношение шансов  
ПЖ – Правый желудочек  
РКИ – Рандомизированное клиническое исследование  
СВЭМ – Эргоспирометрия  
СД – Сахарный диабет  
СДЛА – Систолическое давление в легочной артерии  
срДЛА – Среднее давление в легочной артерии  
ТК – Трикуспидальный клапан  
Т6МХ – Тест с шестиминутной ходьбой  
ТЭЛА – Тромбоэмболия легочной артерии  
ФК – Функциональный класс  
ХСН – Хроническая сердечная недостаточность  
ХТЭЛГ – Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия  
ЭхоКГ – Эхокардиография  
COVID-19 – Новая коронавирусная инфекция  
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида  
SvO<sub>2</sub> – Сатурация кислорода в смешанной венозной крови