

Особенности дифференциальной диагностики тромбоза легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией (клиническое наблюдение)

А.М.Алеевская, О.Н.Выборов, В.В.Грамович, Т.В.Мартынюк

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Информация об авторах

Алеевская Анна Магомедовна — клинический ординатор отделения легочной гипертензии и заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-02; e-mail: aaleevskaya@mail.ru

Грамович Владимир Владимирович — к. м. н., старший научный сотрудник отделения легочной гипертензии и заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-61; e-mail: vgramovich@yandex.ru

Выборов Олег Николаевич — к. м. н., научный сотрудник отделения легочной гипертензии и заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-61; e-mail: olegvyborov@gmail.com

Мартынюк Тамила Витальевна — д. м. н., руководитель отделения легочной гипертензии и заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

Резюме

По данным клинического наблюдения подчеркивается важность дифференциальной диагностики типа легочной гипертензии у пациентов с тромбозом ветвей легочной артерии с целью установления правильного диагноза и выбора тактики лечения.

Ключевые слова: легочная гипертензия, тромбоз легочной артерии, тромбоз *in situ*, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Для цитирования: Алеевская А.М., Выборов О.Н., Грамович В.В., Мартынюк Т.В. Особенности дифференциальной диагностики тромбоза легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией (клиническое наблюдение). *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 620–624. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-620-624

Diagnosis of pulmonary embolism in patients with pulmonary hypertension (a case report)

Anna M. Aleevskaia, Oleg N. Vyborov, Vladimir V. Gramovich, Tamila V. Martynuk

Federal National Research Center of Cardiology, Healthcare Ministry of Russia: ul. 3-ya Cherepkovskaya 15A, Moscow, 121552, Russia

Author information

Anna M. Aleevskaia, Resident Physician, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, Federal National Research Center of Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-68-02; e-mail: aaleevskaya@mail.ru

Vladimir V. Gramovich, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, Federal National Research Center of Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-68-61; e-mail: vgramovich@yandex.ru

Oleg N. Vyborov, Candidate of Medicine, Researcher, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, Federal National Research Center of Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-68-61; e-mail: olegvyborov@gmail.com

Tamila V. Martynuk, Doctor of Medicine, Head of Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, Federal National Research Center of Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

Abstract

The current Russian guideline on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (PH) includes several diagnostic algorithms allowing diagnosis of PH and estimation of PH functional class in accordance to PH clinical classification; such approach is aimed the optimal management of the patient. Authors of this publication described the clinical case of a female patients with idiopathic PH and probable secondary *in situ* thrombosis at a large pulmonary artery branch. The correct diagnosis and the treatment choice require a detailed diagnostic work-up to assess PH type in the patient with pulmonary artery thrombosis.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary embolism, *in situ* thrombosis, idiopathic pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

For citation: Aleevskaia A.M., Vyborov O.N., Gramovich V.V., Martynuk T.V. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with pulmonary hypertension (a case report). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 620–624 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-620-624

Легочная гипертензия (ЛГ) — это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) с последующим развитием правожелудочковой (ПЖ)

сердечной недостаточности, в итоге приводящих к преждевременной гибели пациентов [1].

Диагностическим критерием ЛГ является повышение среднего ДЛА (ДЛА_{ср.}) > 25 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое.

Основу патогенеза ЛГ составляет ремоделирование легочного сосудистого русла, приводящее к уменьшению суммарной площади поперечного сечения сосудов и повышению ЛСС. Морфологические изменения легочных артерий (ЛА) различного диаметра (преимущественно малого калибра) заключаются в гиперплазии интимы, выраженной гипертрофии меди, пролиферации адвентициального слоя, локальных микротромбозах, воспаления различной степени и плексиформной артериопатии [2]. Одна из ключевых ролей в прогрессировании ЛГ принадлежит редукции легочного сосудистого русла и облитерации легочных сосудов за счет локальных тромбозов ЛА малого калибра.

В случае предрасположенности к тромботическому поражению легочного сосудистого русла у пациентов с ЛГ требуется тщательный дифференциально-диагностический поиск с целью исключения вторичного формирования ЛГ в связи с перенесенной тромбозомболией ЛА (ТЭЛА).

С целью выбора правильной тактики ведения пациента в современные российские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ включены алгоритмы, позволяющие уточнить наличие ЛГ и ее класс в соответствии с клинической классификацией. В настоящее время выделяются несколько этапов диагностики ЛГ (рис. 1).

На 1-м этапе особенности клинической картины заболевания, данные физикального обследования,

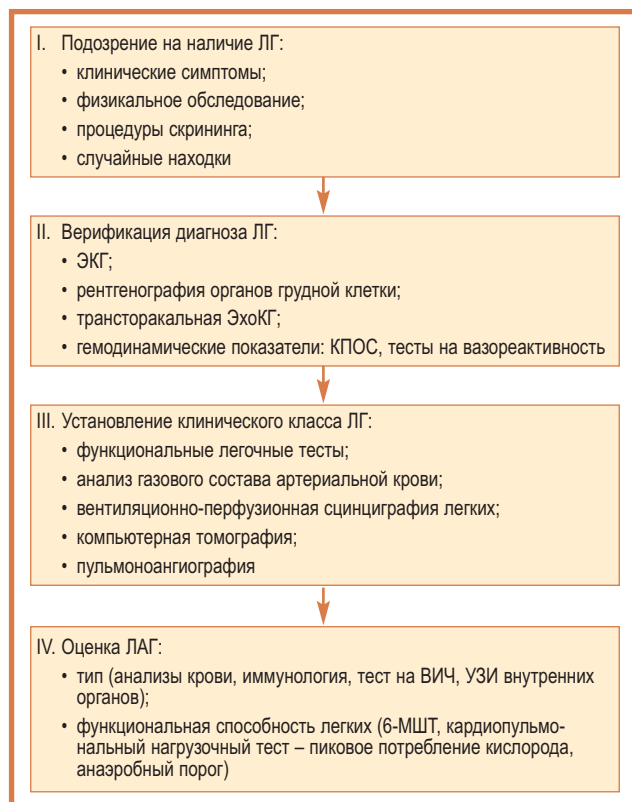


Рис. 1. Этапы диагностики легочной гипертензии

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия; ЭКГ — электрокардиография; ЭхоКГ — эхокардиография; КПОС — катетеризация правых отделов сердца; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; УЗИ — ультразвуковое исследование; 6-МШТ — 6-минутный шаговый тест.

Figure 1. Diagnostic steps in pulmonary hypertension

результаты скрининга, а также различные признаки, указывающие на наличие у больного ЛГ и выявленные непреднамеренно (случайные находки), позволяют заподозрить наличие у пациента ЛГ. На 2-м этапе проводится верификация диагноза ЛГ. С этой целью проводятся электрокардиография (ЭКГ), рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). С целью оценки показателей легочной гемодинамики выполняются КПОС и тест на вазореактивность. На 3-м этапе диагностики ЛГ проводятся такие инструментальные методы обследования, как функциональные легочные тесты, анализ газового состава артериальной крови, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, компьютерная томография и ангиопульмонография. Результаты обследования позволяют установить клинический класс ЛГ. На 4-м этапе проводится оценка легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Тип ЛАГ устанавливается по результатам анализов крови, иммунологических исследований, теста на вирус иммунодефицита человека, ультразвукового исследования внутренних органов. Кроме того, определяется функциональная способность больных по данным с 6-минутного шагового теста, кардиопульмонального нагрузочного теста (пиковое потребление кислорода, анаэробный порог).

Клиническое наблюдение

Больная С. 64 лет в октябре 2017 г. поступила в отделение легочной гипертензии и заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с направительным диагнозом хроническая тромбозомблическая ЛГ (ХТЭЛГ).

При поступлении больная предъявляла жалобы на ощущение удушья, возникающее без связи с физической нагрузкой, колющие боли в грудной клетке, повышенную утомляемость и общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что в 1986–1987 гг. пациентка перенесла 5 кратковременных эпизодов потери сознания при физической нагрузке, по поводу которых за медицинской помощью не обращалась.

В 1997 г. по данным РГ ОГК обращало на себя внимание расширение легочной артерии (ЛА) до 2,7 см. Тогда же по данным КПОС отмечалось повышение систолического ДЛА (СДЛА) до 62 мм рт. ст. В 1997 г. начата терапия антагонистами кальция (амлодипин 5 мг в сутки).

При проведении ЭхоКГ спустя 10 лет терапии антагонистами кальция отмечалось снижение СДЛА до 35 мм рт. ст., расширение ЛА до 4,0 см, в области бифуркации — 5,9 см.

В 2012 г. по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких с ангиопульмонографией в правой ЛА выявлены пристеночные тромботические массы на протяжении 32 мм, до 14 мм в сечении. В течение 4 лет пациентка принимала антикоагулянтную терапию варфарином (целевые значения международного нормализованного отношения (МНО) — 2,0–3,0) с последующей отменой в связи с кровотечением из мочевого пузыря на фоне неудовлетворительного контроля МНО. С июня 2017 г. принимала апиксабан в дозе 10 мг в сутки. В 2015 г. отмечена попытка инициации ЛАГ-специфической терапии силденафилом, однако препарат был отменен в связи с развитием побочных эффектов (отеки голеней и стоп).

По данным физикального осмотра, состояние пациентки на момент поступления средней тяжести. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, лимфатические узлы на пальпировались, видимой патологии костно-суставной и мышечной системы не отмечено. Форма грудной клетки нормостеническая, обе поло-

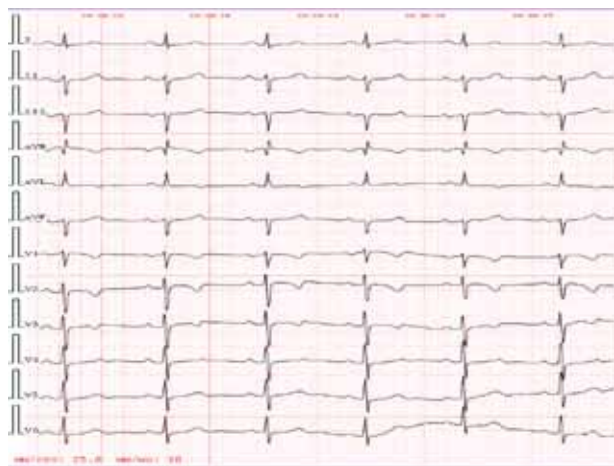


Рис. 2. Электрокардиограмма пациентки С.
Figure 2. An electrocardiogram of the patient С.

вины грудной клетки участвовали в акте дыхания равномерно, пальпация грудной клетки безболезненная, перкуторно определялся ясный легочный звук. Аускультативно выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не выявлено. При обследовании органов кровообращения расширения границ относительной тупости сердца не установлено. Аускультативно определялись ясные тоны сердца, акцент II тона над ЛА. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 76 в минуту, артериальное давление — 110 / 70 мм рт. ст. При обследовании органов пищеварения и мочевыделительной системы патологические изменения не выявлены. Нервно-психический статус не изменен, функция органов чувств сохранена.

По данным лабораторных исследований, общий анализ крови и мочи — без патологических изменений; основные показатели биохимического анализа крови — в пределах референсных значений. При молекулярно-генетическом исследовании ДНК выявлены слабые протромботические мутации.

По данным ЭКГ — ритм синусовый, ЧСС — 65 в минуту, отклонение электрической оси сердца влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки перегрузки миокарда ПЖ (рис. 2).

По результатам РГ ОГК — признаки ЛАГ, коэффициент Мура — 46 % (нормальные значения — 22–30 %). Размеры правых отделов сердца увеличены, аневризматически расширен ствол ЛА, правая ветвь ЛА — 55 × 70 мм (нормальные значения — 24 × 24 мм), левая ветвь ЛА — 37 мм (нормальные значения — < 24 мм) (рис. 3).

По данным ЭхоКГ, размеры всех камер сердца — в пределах нормальных значений (левое предсердие — 2,8 см; конечный диастолический размер левого желудочка — 4,6 см; площадь



Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки С.
Figure 3. Chest X-ray of the patient С.



Рис. 4. Эхокардиограмма пациентки С.
Figure 4. An echocardiogram of the patient С.

правого предсердия — 15 см²; переднезадний размер ПЖ — 2,5 см). Отмечено небольшое утолщение передней стенки ПЖ до 0,6 см; расширение ствола ЛА — до 5,5 см; правой ветви ЛА — до 3,7 см; левой ветви ЛА — до 2,6 см (рис. 4); повышение СДЛА — до 37 мм рт. ст.

С целью исключения перенесенной ТЭЛА выполнена перфузионная сцинтиграфия легких, по результатам которой признаков очаговых дефектов перфузии и правого левого шунта не выявлено.

По данным МСКТ ангиопульмонографии подтверждены наличие умеренно выраженного пристеночного тромба толщиной до 7 мм с кальцинозом правой главной ветви ЛА с переходом на устье правой среднедолевой ветви, а также аневризма ствола ЛА и правой ЛА, аневризматическое расширение левой ЛА (рис. 5).

По данным КПОС уточнены показатели легочной гемодинамики — систолическое ДЛА — 39 мм рт. ст.; диастолическое ДЛА — 21 мм рт. ст.; ДЛА_{ср.} — 27 мм рт. ст.; давление заклинивания ЛА (ДЗЛА) — 2 мм рт. ст.; сердечный выброс — 3,3 л / мин; ЛСС — 606,1 дин × с / см⁵ (7,6 ед. Вуда) При проведении острой фармакологической пробы с илопростом подтверждена сохраненная вазореактивность легочных сосудов (см. таблицу).

При наличии у пациентки сочетания ЛГ и тромбоза ЛА потребовалась дифференциальная диагностика между ХТЭЛГ и тромбозом *in situ* на фоне идиопатической ЛГ (ИЛГ).

Согласно Национальными клиническими рекомендациям, диагностическими критериями ХТЭЛГ являются ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. по данным КПОС; ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.; ЛСС > 2 ЕД. по Вуду (все гемодинамические параметры должны измеряться в покое); наличие хронических / организованных тромбов / эмболов в ЛА эластического типа (легочный ствол, долевые,

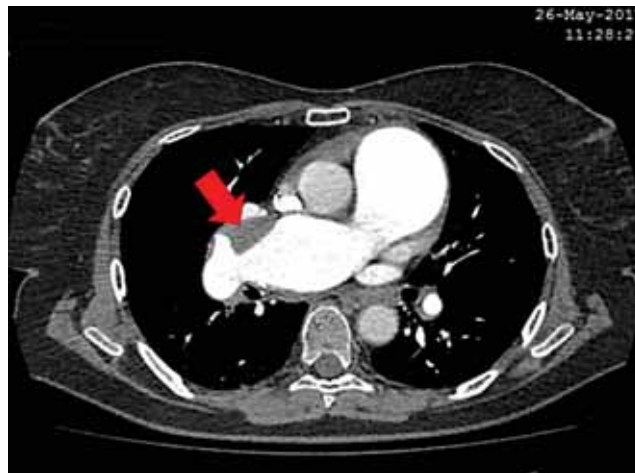


Рис. 5. Мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиопульмонограмма пациентки С. Стрелкой указан пристеночный тромб
Figure 5. A CT angiopulmonogram of the patient С. A parietal thrombus is shown by an arrow.

Таблица
Результаты острой фармакологической
пробы пациентки С.
Table
Results of an acute pharmacological test in the patient С.

Показатели легочной гемодинамики	До пробы	После пробы
СДЛА, мм рт. ст.	39	28
ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.	27	17
Сердечный выброс, л / мин	3,3	4,2

Примечание: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии.

сегментарные, субсегментарные ЛА); эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении ≥ 3 мес. в терапевтических дозах.

При анализе анамнестических данных и результатов проведенного обследования отсутствие данных за перенесенную ТЭЛА в сочетании с результатами лабораторного и инструментального обследования (отсутствие факторов риска, ассоциированных с ХТЭЛГ, а также очаговых дефектов перфузии по данным перфузионной сцинтиграфии легких) позволило исключить у пациентки ХТЭЛГ.

Кроме того, учитывая дебют заболевания с синкопальных состояний в возрасте 34 лет, длительное доброкачественное течение заболевания на фоне терапии антагонистами кальция, сохраненную вазореактивность ЛА, подтвержденную положительной острой фармакологической пробой, ЛГ у пациентки представляется идиопатической.

Таким образом, больной С. поставлен следующий диагноз: ИЛГ (функциональный класс II по классификации Всемирной организации здравоохранения). Аневризма ствола ЛА и правой ЛА. Тромбоз правой ЛА.

Больной рекомендовано продолжить антикоагулянтную терапию, а также прием антагонистов кальция (амлодипин) в оттитрованной дозе до 10 мг в сутки.

ИЛГ – редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся выраженным повышением ЛСС и ДЛА, часто прогрессирующим течением с развитием декомпенсации ПЖ, что является причиной преждевременной смерти пациентов [2].

ИЛГ относится к спорадическим заболеваниям. По эпидемиологическим данным, распространенность ИЛГ составляет 5,9 случая на 1 млн населения [3]. По данным Российского национального регистра больных ЛГ, у 43,8 % всех зарегистрированных пациентов диагностирована ИЛГ [4].

В настоящее время патогенез ИЛГ рассматривается как многогранный процесс, в котором наиболь-

шее значение имеет вазоконстрикция и ремоделирование легочных сосудов на фоне дисфункции эндотелия. Основными патофизиологическими феноменами заболевания являются вазоконстрикция, редукция легочного сосудистого русла, снижение эластичности легочных сосудов, их облитерация вследствие тромбоза *in situ* и пролиферации гладкомышечных клеток [2].

По данным многочисленных исследований показано, что у больных ИЛГ отмечаются значительные нарушения как в плазменном, так и в тромбоцитарном звеньях гемостаза. В настоящее время доказано, что тромбоциты имеют важное значение в высвобождении вазоактивных веществ, которые приводят к вазоконстрикции (тромбоксан А₂, серотонин) и тромбообразованию. Кроме того, значительный вклад в нарушение баланса таких вазоактивных веществ, как тромбоксан А₂, оксид азота, простагландин при ИЛГ вносит повышение агрегации тромбоцитов [5]. У больных ИЛГ отмечено повышение уровня комплекса тромбин-антитромбин, фибриногена, протромбинового отношения, а также фрагмента «1 + 2», образующегося при превращении протромбина в тромбин [6]. Нарушение системы гемостаза у пациентов с ИЛГ также отражается в снижении значений антитромбина III и протеина С [7].

Механизмы формирования тромбозов *in situ* у пациентов с ИЛГ различаются в зависимости от их локализации (рис. 6). Сужение и облитерация мелких артерий, а также снижение скорости кровотока в них в сочетании с эндотелиальной дисфункцией приводят к развитию и прогрессированию тромботического поражения ЛА малого диаметра. Эти патофизиологические процессы, наиболее характерные именно для ИЛГ, приводят к значительному повышению ЛСС, являются одним из ключевых факторов прогрессирования заболевания.

Заключение

Формирование тромбозов *in situ* в крупных ЛА происходит при наличии их аневризматического расширения. Пристеночный кровоток в области аневризмы замедляется, возникает стаз крови, что при наличии фоновых факторов – например, мутаций, предрасполагающих к тромбозам, способствует формированию тромба в области аневризмы.

По данным приведенного клинического наблюдения продемонстрирована возможность формирования вторичного тромбоза *in situ* крупной ветви ЛА у пациентки с ИЛГ. Показано, что основу постановки правильного диагноза и выбора патогенетического лечения составляет тщательный дифференциально-диагностический поиск с целью уточнения типа ЛГ у пациентов с тромбозом ветвей ЛА.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

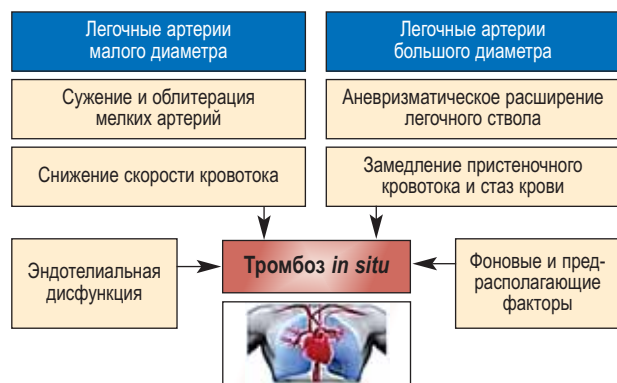


Рис. 6. Механизмы формирования тромбозов легочной артерии *in situ* различной локализации у пациентов с идиопатической легочной гипертензией

Figure 6. Mechanisms of *in situ* pulmonary artery thrombosis in patients with idiopathic pulmonary hypertension

Литература

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия: на пути от рациональной диагностики к выбору эффективной лекарственной терапии. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (2): 57–69.
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., ред. Легочная гипертензия. М.: Практика; 2015.
3. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014; (4): 4–24.
5. Johnson S.R., Granton J.T., Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 130 (2): 545–552. DOI: 10.1378/chest.130.2.545.
6. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009; 119 (16): 2250–2294. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.
7. Hassell K.L. Altered hemostasis in pulmonary hypertension. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1998; 9 (2): 107–117. DOI: 10.1097/00001721-199803000-00001.

Поступила 14.12.18

References

1. Chazova I.E., Martynyuk T.V. [Pulmonary arterial hypertension: on a way from rational diagnosis to a choice of the effective pharmacological therapy]. *Sistemnye gipertenzii*. 2013; 10 (2): 57–69 (in Russian).
2. Chazova I.E., Martynyuk T.V., eds. [Pulmonary Hypertension]. Moscow: Praktika; 2015 (in Russian).
3. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
4. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Avdeev S.N. et al. [A clinical guideline on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Evraziyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2014; 4: 4–24 (in Russian).
5. Johnson S.R., Granton J.T., Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 130 (2): 545–552. DOI: 10.1378/chest.130.2.545.
6. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009; 119 (16): 2250–2294. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.
7. Hassell K.L. Altered hemostasis in pulmonary hypertension. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1998; 9 (2): 107–117. DOI: 10.1097/00001721-199803000-00001.

Received December 14, 2018