

## **ФУНКЦИЯ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ТЭЛА ПРОМЕЖУТОЧНО-ВЫСОКОГО РИСКА РАННЕЙ СМЕРТИ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ФРАГМЕНТАЦИИ С ЛОКАЛЬНЫМ ТРОМБОЛИЗИСОМ**

Клеванец Ю.Е.<sup>1</sup>, Карпенко А.А.<sup>1</sup>, Мироненко С.П.<sup>1</sup>, Малахова О.Ю.<sup>1</sup>, Шилова А.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ, Новосибирск, e-mail: klevanetc@mail.ru

Прогноз, исход заболевания и оптимальная тактика лечения пациентов с острой тромбоэмболией легочных артерий (ТЭЛА) во многом зависят от состояния системной гемодинамики. Эхокардиографические признаки дисфункции правого желудочка и положительные сердечные биомаркеры при острой ТЭЛА являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода заболевания у пациентов со стабильной системной гемодинамикой и ассоциируются с повышенным риском ранней смертности, достигающим 15%. Последние данные показывают, что у пациентов с острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти возможно применение более агрессивной, чем антикоагулянтная, тромболитической терапии. В исследование были включены 60 пациентов с острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1. Пациентам 1-й группы выполнена эндоваскулярная механическая фрагментация (ЭМФ) с локальным тромболизисом в уменьшенной дозе (n=40), пациентам 2-й группы проводилась стандартная антикоагулянтная терапия гепарином (n=20). Применение эндоваскулярной механической фрагментации (ЭМФ) с локальным тромболизисом в уменьшенной дозе способствует купированию дисфункции ПЖ и восстановлению до нормальных значений его систолической функции уже в раннем периоде. Метод эндоваскулярной механической фрагментации с локальным тромболизисом является клинически более эффективным методом лечения, чем стандартная антикоагулянтная терапия, способствует снижению ФК NYHA, улучшению показателей психического и физического компонентов состояния здоровья согласно опроснику SF-36.

Ключевые слова: острая тромбоэмболия легочных артерий, дисфункция правого желудочка, тромболитическая терапия, эндоваскулярная механическая фрагментация, тропонин

## **RIGHT HEART FUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN THE PATIENTS WITH PULMONARY EMBOLISM AT INTERMEDIATE HIGH RISK OF EARLY DEATH AFTER ENDOVASCULAR MECHANICAL FRAGMENTATION WITH LOCAL TROMBOLISIS**

Klevanets Y.E.<sup>1</sup>, Karpenko A.A.<sup>1</sup>, Mironenko S.P.<sup>1</sup>, Malakhova O.Y.<sup>1</sup>, Shilova A.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Meshalkin Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, e-mail: klevanetc@mail.ru

The prognosis, outcome of the disease and the optimal tactics for treating patients with acute pulmonary thromboembolism largely depends on the state of systemic hemodynamics. Echocardiographic signs of right ventricular dysfunction and positive cardiac biomarkers in acute PE are independent predictors of adverse outcomes in patients with stable systemic hemodynamics, and are associated with an increased risk of early mortality reaching 15%. The study included 60 patients with acute pulmonary embolism intermediate - high risk of early death. Patients were randomized in a 2:1 ratio. Patients of the 1st group received endovascular mechanical fragmentation (EMP) with local thrombolysis at a reduced dose (n=40), patients of the 2nd group received standard anticoagulant therapy with heparin (n=20). The use of endovascular mechanical fragmentation (EMP) with local thrombolysis in a reduced dose contributes to the relief of right ventricular dysfunction and the restoration of its systolic capacity in the early period. The method of endovascular mechanical fragmentation with local thrombolysis is a clinically more effective method of treatment than standard anticoagulant therapy helps to reduce functional class NYHA, improve mental and physical health indicators, according to the questionnaire, SF – 36.

Keywords: acute pulmonary embolism, right ventricular dysfunction, thrombolytic therapy, catheter fragmentation, troponin

Острая ТЭЛА до настоящего времени остается одной из самых сложных и актуальных

проблем современной медицины. Актуальность проблемы сопряжена с риском ранней смерти и с инвалидизацией выживших больных вследствие формирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ) [1].

Пациенты с острой дисфункцией правого желудочка (ПЖ) и стабильной системной гемодинамикой согласно стратификации риска ранней смерти с помощью упрощенной версии клинического прогностического индекса sPESI относятся к группе промежуточно-высокого риска ранней смерти и могут быть кандидатами для проведения ранней реперфузионной терапии [2]. Системная ТЛТ при острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти обеспечивает восстановление легочной перфузии быстрее, чем антикоагулянтная терапия. Раннее восстановление кровотока по легочным артериям (ЛА) приводит к снижению давления и сопротивления в ЛА, что способствует улучшению или восстановлению функции ПЖ [3, 4].

В последние годы при острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти с целью раннего восстановления кровотока по ЛА все чаще применяют интервенционное лечение. Малоинвазивная эндоваскулярная методика – катетерная фрагментация тромбоэмболов, дополненная локальным тромболизом, является альтернативой открытому хирургическому вмешательству. С помощью интервенционного лечения с локальным тромболизом возможно добиться дезобструкции главных ветвей ЛА, улучшить или восстановить функцию ПЖ [5]. Однако остаются недостаточно изученными вопросы, связанные с клинической эффективностью метода, характером и выраженностью дисфункции ПЖ, нарушением его систолической функции (ФИП<35%) у данной категории больных, восстановление не только функции ПЖ, но и его систолической способности в зависимости от выбранного метода лечения.

Цель исследования: изучить изменения дисфункции ПЖ, его систолической способности, качество жизни у больных острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти после ЭМФ с локальным тромболизом в сравнении с использованием антикоагулянтной терапии (субанализ пилотного рандомизированного исследования).

**Материалы и методы исследования.** В настоящее исследование включены 60 пациентов с острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти, которые находились на лечении в Центре сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ за период – январь 2010 г. по январь 2017 г.

Пациенты были разделены в соотношении 2:1 на две группы. Пациентам 1-й группы была выполнена ЭМФ с локальным тромболизом с введением половины от рекомендуемой дозы препарата (n=40), во 2-й группе проводили стандартную антикоагулянтную терапию гепарином (n=20) [6]. В качестве основного критерия оценки

эффективности использовали комбинированный исход: частота рецидива ВТЭ/ТЭЛА и развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ). Дополнительными критериями оценки служили смерть пациентов, функциональный класс NYHA (Нью-Йоркская классификация хронической сердечной недостаточности), качество жизни (опросник SF-36), дисфункция ПЖ. Оценке последних показателей посвящено данное исследование.

Для обработки полученных данных были использованы пакеты программ MS Office 2007 (Excel 2007), Stata 13. Для проверки нормальности распределения количественных данных применяли W-критерий Шапиро–Уилка. Статистическая значимость различия между группами по количественным данным определялась с помощью U-критерия Манна–Уитни, а по качественному признаку – с помощью точного двустороннего теста Фишера. Анализ вероятности наступления исхода в изучаемый период времени проводился методом множительных оценок Каплана–Мейер и с помощью логрангового теста.

### Результаты исследования и их обсуждение

#### Результаты

Средний возраст больных составил  $57,2 \pm 13,5$  года. Среди них было 32 (53,3%) женщины и 28 (46,7%) мужчин в возрасте от 22 до 79 лет. Обе группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, объему поражения сосудов малого круга кровообращения (ИМ), клинике заболевания и временному интервалу с момента возникновения первых клинических симптомов до госпитализации в клинику, исходной легочной гипертензии. Результаты в зависимости от метода лечения были проанализированы у 60 пациентов с острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска ранней смерти.

Анализ непосредственных результатов двух методов лечения продемонстрировал положительную клиническую динамику пациентов обеих групп, однако у пациентов 1-й группы эти показатели были достоверно лучше.

Изменения линейных и объемных показателей сердца, а также внутрисердечной гемодинамики (ЭхоКГ) в раннем послеоперационном периоде в зависимости от метода лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика ЭхоКГ показателей, (до и после лечения)

Показатель	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПП, см	$4,4 \pm 0,5$	$3,7 \pm 0,5^*$	$4,6 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,2$
КДР ПЖ, см	$3,2 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2^*$	$3,3 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,3$
ФИП ПЖ, %	$30,6 \pm 7,9$	$38 \pm 3,6^*$	$30,7 \pm 6,4$	$33,3 \pm 3,2$
TAPSE, см	$1,5 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,4^*$	$1,6 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,3$

Диаметр ствола ЛА, см	3,2±0,4	2,7±0,3*	3,2±0,4	3,1±0,4
Систолическое давление в ЛА (torr)	50,1±8,7	34,4±4,2*	51,1±6,7	42,2±3,7
Среднее давление в ЛА (torr)	35,5±8,8	21,1±5,6*	33,8±6,3	26±2,4

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателем до вмешательства. ПП – правое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер; ФИП – фракционное изменение площади, TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца; ЛА – легочные артерии.

Исходно по данным ЭхоКГ имело место увеличение средних размеров правых отделов сердца, которые достоверно уменьшились в раннем послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы. Выявлено достоверно значимое снижение средних значений как систолического, так и среднего давления в ЛА у пациентов 1-й группы после лечения. Также отмечено улучшение систолической функции ПЖ: увеличение ФИП ПЖ, а также увеличение TAPSE у пациентов 1-й группы. У пациентов 2-й группы достоверного улучшения легочной и внутрисердечной гемодинамики в раннем периоде не наблюдалось.

Исходно согласно критериям включения в исследование все пациенты имели эхокардиографические маркеры дисфункции ПЖ, данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика частоты выявления эхокардиографических маркеров дисфункции ПЖ

Дисфункция ПЖ, n (%)	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	40 (100%)	6 (15%)*	20 (100%)	12 (60%)

\* –  $p < 0,05$

Как видно из таблицы 2, исходно у пациентов обеих групп по данным ЭхоКГ была выявлена дисфункция ПЖ в 100% случаях. Однако после лечения у пациентов 1-й группы в послеоперационном периоде дисфункция ПЖ сохранялась у 6 (15%) пациентов, в то время как у пациентов 2-й группы – в 12 (60%) случаях ( $p=0,007$ ).

Динамика систолической функции ПЖ у больных обеих групп представлена в таблице 3.

Таблица 3

Динамика восстановления систолической функции ПЖ

Нарушение систолической функции ПЖ (ФИП<35%)	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	16 (40%)	2 (5%)*	8 (40%)	5 (25%)

\*– p<0,05

После проведенного лечения восстановление систолической функции ПЖ (ФИП>35%) в 1-й группе произошло у 14 из 16 (87,5%) больных, во 2-й группе – у 3 из 8 (37,5%) больных; p=0,03. Таким образом, в раннем послеоперационном периоде восстановление систолической функции ПЖ достоверно выше у пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами 2-й группы.

При анализе эффективности зафиксировали отсутствие рецидива ТГВ/ТЭЛА в 1-й группе во всех случаях, в то время как во 2-й группе – только в 16 (80%) наблюдениях, p=0,003 (рис. 1).

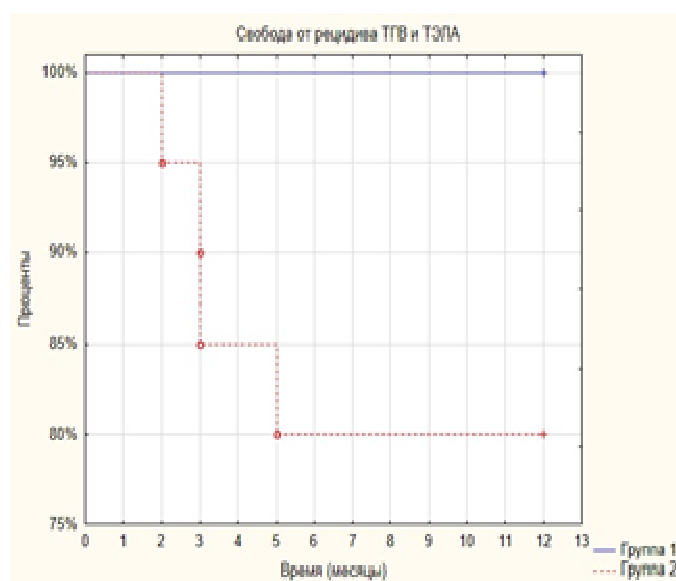


Рис. 1. Свобода от рецидива ТГВ/ТЭЛА

В 1-й группе ХТЛГ в отдаленном периоде наблюдения выявили у 2 (5%) пациентов, в то время как во 2-й – в 6 (30%), p=0,007 (рис. 2).

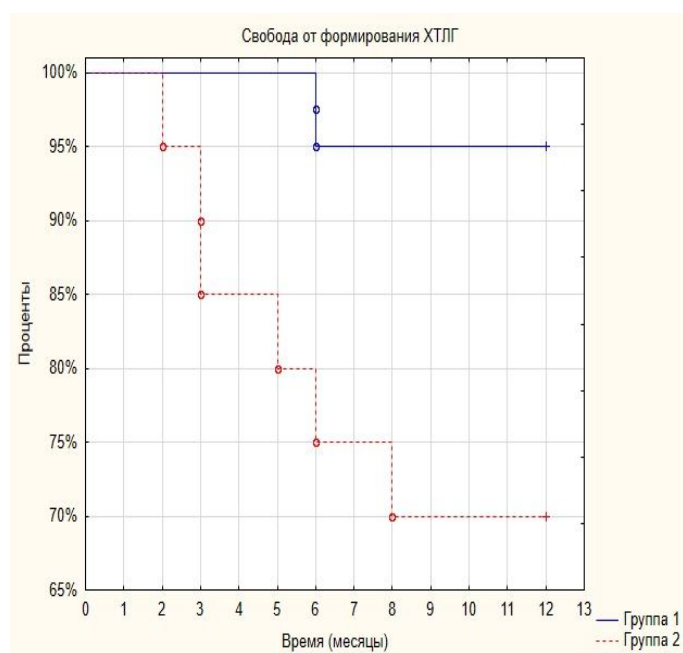


Рис. 2. Свобода от формирования ХТЛГ

При анализе дополнительных критериев оценки установили, что в отдаленном периоде умерли 2 (10%) пациента 2-й группы, в то время как пациенты 1-й группы все выжили ( $p=0,04$ ). Снижение ФК NYHA отметили у пациентов 1-й группы в 32 (80%) случаях, у пациентов 2-й группы – всего в 7 (35%) ( $p=0,006$ ).

При анализе вторичных конечных точек: качество жизни (опросник SF-36) у пациентов 1-й группы физический компонент состояния здоровья составил  $52,2 \pm 5,2$ , психический компонент состояния здоровья –  $53,5 \pm 4,3$ ; у пациентов 2-й группы физический компонент состояния здоровья составил  $44,4 \pm 9$ , психический компонент состояния здоровья –  $44,4 \pm 10,3$  ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,001$ ). Таким образом, у пациентов 1-й группы при восстановлении функции ПЖ и его систолической способности достоверно реже наблюдались отдаленная летальность, формирование ХТЛГ, достоверно выше была свобода от повышения ФК NYHA и достоверно лучше были показатели физического и психического компонентов состояния здоровья согласно опроснику SF-36.

*Обсуждение.* Основной целью применения ТЛГ является наиболее раннее восстановление кровотока по ЛА. Это способствует нормализации давления в стволе и правых отделах сердца, функции ПЖ, улучшению выживаемости, предотвращению формирования ХТЛГ [7]. Поэтому своевременное и эффективное лечение пациентов с острой ТЭЛА данной категории риска является наиважнейшей задачей современной медицины. Дисфункция ПЖ и положительные сердечные биомаркеры при острой ТЭЛА являются независимыми предикторами неблагоприятного прогноза и исхода заболевания и

ассоциируются с повышенным риском ранней смертности [8]. Согласно общепринятым клиническим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению ТЭЛА тромболизис абсолютно показан больным с нестабильной гемодинамикой и допустим у пациентов со стабильной гемодинамикой при наличии признаков дисфункции ПЖ и повреждения миокарда. Необходимо отметить, что полная доза ТЛТ не является необходимой для лечения острой ТЭЛА в связи с высоким риском кровотечений. Применение  $\frac{1}{2}$  рекомендуемой дозы при локальном тромболизисе является достаточно безопасной и клинически эффективной мерой, уменьшает риск фатальных осложнений (внутричерепных кровоизлияний) и значительных кровотечений, требующих активного лечения [9]. Таким образом, использование данной методики в лечении острой ТЭЛА дает возможность уменьшить дозу вводимого ТЛП, снизить риски геморрагических осложнений и сохранить его клиническую эффективность.

При анализе исходных ЭхоКГ данных признаки дисфункции ПЖ наблюдались у всех включенных в исследование пациентов. Однако после лечения у пациентов 1-й группы в послеоперационном периоде дисфункция ПЖ сохранялась только у 6 (15%) пациентов, в то время как у пациентов 2-й группы – в 12 (60%) случаях ( $p=0,007$ ). Восстановление систолической функции ПЖ у пациентов 1-й группы было достоверно лучше, чем у пациентов 2-й группы. Кроме того, восстановление систолической функции ПЖ у пациентов 1-й группы наблюдалось достоверно чаще, чем у пациентов 2-й группы. Таким образом, в раннем послеоперационном периоде восстановление систолической функции ПЖ (ФИП>35%) достоверно было выше у пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами 2-й группы.

Таким образом, метод ЭМФ с локальным тромболизисом способствует восстановлению функции ПЖ и его систолической способности в раннем послеоперационном периоде, достоверному улучшению качества жизни пациентов и снижению формирования ХТЛГ в отдаленные сроки наблюдения.

**Заключение.** Метод ЭМФ с локальным тромболизисом способствует достоверному восстановлению функции ПЖ и улучшению его систолической способности (ФИП>35%) в раннем послеоперационном периоде, в отличие от пациентов группы сравнения ( $p<0,05$ ;  $p=0,03$ ). ЭМФ с локальным тромболизисом является клинически более эффективным методом лечения, чем стандартная антикоагулянтная терапия гепарином, по следующим показателям: свобода от рецидива ТГВ/ТЭЛА ( $p<0,05$ ;  $p=0,003$ ), свобода от формирования ХТЛГ в отдаленные сроки наблюдения ( $p<0,05$ ;  $p=0,007$ ). При применении ЭМФ с локальным тромболизисом в отдаленные сроки наблюдения достоверно выше выживаемость ( $p<0,05$ ;  $p=0,04$ ), отмечается достоверное снижение ФК NYHA ( $p<0,05$ ;  $p=0,006$ ), достоверно

лучше показатели физического и психического компонентов состояния здоровья ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,001$ ) согласно опроснику SF-36.

### Список литературы

1. Kim H. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Cardiol. Clin.* 2016. Vol. 34 (3). P. 435-441.
2. Jimenez D., Aujesky D., Moores L., Gomez V., Lobo J.L., Uresandi F., Otero R., Monreal M., Muriel A., Yusen R.D. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2010. Vol. 170. no 15. P. 1383–1389.
3. Ignneri L.A., Hammer J.M. Systemic Thrombolytic Therapy for Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *J. Pharm. Pract.* 2018. 1:897190018767769.
4. Тюкачев В.Е., Окс Д.А., Бутылкин А.А. Случай успешного системного тромболизиса при массивной тромбоемболии легочной артерии на фоне беременности // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017. Т. 21. № 3. С 95 -99.
5. Engelberger R.P, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *European Heart Journal.* 2014. Vol. 35. no 12. P. 758-764.
6. Клеванец Ю.Е., Карпенко А.А., Мироненко С.П., Гостев А.А., Шилова А.Н., Саая Ш.Б. Оценка безопасности и клинической эффективности ЭМФ с локальным тромболизисом у больных острой ТЭЛА промежуточно – высокого риска ранней смерти // Флебология. 2018. № 2. С. 73-80.
7. Tafur A.J., Shamoun F.E., Patel S.I. Catheter – Direct Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta- Analysis of Modern Literature. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2017. Vol. 1. no 23 (7). P. 821-829.
8. Agterof M.J., Schutgens R.E., Snijder R.J. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-pro BNP level. *J. Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 8. no 6. P. 1235-1241.
9. Alviar C., Heresi G.A. Thrombolysis in submassive pulmonary embolism: Finding the balance. *Cleve Clin. J. Med.* 2016. Vol. 83 (12). P. 933-936.