

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

**Разработаны экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертонии
Утверждены на заседании Российского Медицинского Общества по артериальной гипертонии
11 декабря 2015 года и профильной комиссии по кардиологии 25 ноября 2015 года**

Москва, 2015

**Designed by experts of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension
Approved at the meeting of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension
December 11, 2015 and the profile commission of Cardiology November 25, 2015**

Moscow, 2015

Состав рабочей группы / The working group:

Председатель: член-корр. РАН, д.м.н., проф. Чазова Ирина Евгеньевна, Москва /
The Chairman: Corresponding Member. Russian Academy of Sciences, prof. Chazova Irina Evgen'evna, Moscow
Зам. председателя: д.м.н. Мартынюк Тамила Витальевна, Москва /
Deputy. Chairman: MD Martynyuk Tamila Vital'evna, Moscow
Акад. РАН, д.м.н., проф. Акчурин Ренат Сулейманович, Москва /
Academician, Ph.D., Professor Akchurin Renat Suleimanovich, Moscow
Д.м.н., проф. Чернявский Александр Михайлович, Новосибирск /
MD, Professor Chernyavskiy Aleksandr Mikhailovich, Novosibirsk
К.м.н. Мершин Кирилл Вячеславович, Москва / PhD Mershin Kirill Vyacheslavovich, Moscow
К.м.н. Данилов Николай Михайлович, Москва / PhD Danilov Nikolai Mikhailovich, Moscow
Д.м.н., проф. Матчин Юрий Георгиевич, Москва / MD, Professor Matchin Yuriy Georgievich, Moscow
Драненко Наталья Юрьевна, Симферополь / Dranenko Natalia Yurievna, Simferopol
Захарова Марина Александровна, Симферополь / Zakharova Marina Alexandrovna, Simferopol
Иофин Александр Ильич, Екатеринбург / Iofin Aleksander Ilyich, Ekaterinburg
Косолапова Вера Ивановна, Курган / Kosolapova Vera Ivanovna, Kurgan
Калимуллина Гульнара Хасановна, Казань / Kalimullina Gulnara Hasanovna, Kazan
Лукьянчикова Вера Филипповна, Хабаровск / Lukyanchikova Vera Filippovna, Khabarovsk
Филиппов Евгений Владимирович, Рязань / Filippov Evgeniy Vladimirovich, Ryazan

ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени в нашей стране отсутствовали Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) – редкого тяжелого, но потенциально излечимого заболевания, которое при отсутствии необходимого лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз. Основной задачей при подготовке данного документа явилось обобщение и анализ данных современных регистров, многоцентровых рандомизированных клинических исследований, национальных и международных руководств и консенсусных документов, опубликованных за последние годы, с целью оптимизации диагностического процесса и лечения данной категории больных.

Предложенный документ базируется на Национальных рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии 2013г., рекомендациях по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии, одобренных Европейским обществом кардиологов в 2014 г., а также рекомендациях

по диагностике и лечению легочной гипертензии, принятых Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2015 году. При этом учтены национальные особенности в подходах к обследованию и лечению пациентов.

Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ призваны улучшить раннюю диагностику этой тяжелой патологии, своевременно выявить операбельных пациентов и выбрать оптимальную лечебную стратегию. Практическое руководство предназначено для широкого спектра специалистов, в поле зрения которых могут попасть такие больные – терапевтов, кардиологов, пульмонологов, ревматологов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов, кардиохирургов, врачей общей практики.

В предложенных рекомендациях диагностические и лечебные мероприятия различаются по классу рекомендаций и уровню доказательности (табл. 1).

Таблица 1. Классы и уровни рекомендаций

Класс рекомендаций	
Класс I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными
Класс II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/ пользе лечения
Класс II a	Соотношение данных/ мнений в пользу эффективности/ пользы лечения
Класс II b	Соотношение данных/ мнений в отношении эффективности/ пользы не совсем установлены
Класс III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным
Уровни доказательности	
Уровень A	Данные получены по результатам множества рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень B	Данные получены по результатам 1-го рандомизированного исследования или масштабных исследований с неопределенными результатами
Уровень C	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые исследования, ретроспективные исследования, регистры

ГЛАВА 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХТЭЛГ, МЕСТО В КЛИНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности.

ХТЭЛГ является уникальной формой легочной гипертензии (ЛГ), поскольку она потенциально излечима с помощью хирургического лечения.

Диагностическими критериями ХТЭЛГ являются:

- **критерии прекапиллярной ЛГ:** среднее давление в легочной артерии (ДЛАср.) ≥ 25 мм рт. ст. по данным катетеризации

правых отделов сердца (КПОС); давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст.;

- величина легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 2 ЕД. по Вуду (*все гемодинамические параметры должны измеряться в покое*);

- наличие хронических/ организованных тромбов/ эмболов в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные лёгочные артерии);

- эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении не менее чем 3 месяцев **в лечебных дозировках**.

В современной клинической классификации ЛГ, созданной с целью стандартизации диагностических и лечебных мероприятий на основании сходства патогенетических и клинических особенностей, подходов к диагностике и лечению, выде-

ляется пять категорий или групп ЛГ. ХТЭЛГ, наряду с другими обструкциями легочной артерии (опухоли, сосудистые аномалии, эмболы), относится к группе IV (табл. 2).

Таблица 2. Клиническая классификация легочной гипертензии

I. Легочная артериальная гипертензия
1.1. Идиопатическая
1.2. Наследуемая
1.2.1. BMPR2
1.2.2. Другие
1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
1.4. Ассоциированная с :
1.4.1. системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ)
1.4.2. ВИЧ-инфекцией
1.4.3. портальной гипертензией
1.4.4. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)
1.4.5. шистосомозом
1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь/и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
1'.1. Идиопатическая
1'.2. Наследуемая
1'.2.1 EIF2AK4
1'.2.2 Другие
1'.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
1'.4. Ассоциированная с:
1'.4.1. СЗСТ
1'.4.2. ВИЧ
1''. Стойкая легочная гипертензия новорожденных
II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца
2.1. Систолическая дисфункция левого желудочка
2.2. Диастолическая дисфункция левого желудочка
2.3. Клапанные пороки
2.4. Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта левого желудочка
III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии
3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
3.2. Интерстициальные заболевания легких
3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
3.4. Нарушения дыхания во время сна
3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции
3.6. Высокогорная ЛГ
3.7. Пороки развития легких
IV. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
4.1. Хроническая тромбоэмболия в систему легочной артерии
4.2. Другие обструкции легочной артерии:
4.2.1. Ангиосаркома
4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли
4.2.3. Артериит
4.2.4. Врожденные аномалии (стенозы легочной артерии)
4.2.5. Паразитарные заболевания
V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
5.1. Гематологические заболевания:
Хроническая гемолитическая анемия
Миелопролиферативные заболевания
Спленэктомия

Таблица 2. Клиническая классификация легочной гипертензии

5.2. Системные нарушения Саркоидоз Легочный гистиоцитоз Лимфангиолейомиоматоз Нейрофиброматоз Васкулиты
5.3 Метаболические нарушения Гликогенозы Болезнь Гоше Дисфункция щитовидной железы
5.4 Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, шистосомоз, сегментарная ЛГ

ГЛАВА 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ

Точные эпидемиологические данные о распространенности ХТЭЛГ как в нашей стране, так и в мире, в настоящее время отсутствуют. По данным зарубежных наблюдений, среди всех форм ЛГ на долю пациентов с ХТЭЛГ приходится всего 1,5-3%.

ХТЭЛГ является отдаленным осложнением острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с частотой развития 0,1-9,1% в течение первых двух лет после перенесенного эпизода. Предполагается, что истинная распространенность ХТЭЛГ может быть значительно выше. У 50-60% больных с ХТЭЛГ в анамнезе отсутствуют данные о перенесенной острой ТЭЛА или тромбозе глубоких вен нижних конечностей, что затрудняет своевременную диагностику заболевания и оценку истинной заболеваемости и распространенности. В большинстве исследований частота развития ХТЭЛГ оценивалась в течение первых 12-24 мес. после перенесенной острой ТЭЛА,

хотя дебют заболевания может быть отсрочен на многие годы вследствие постепенного развития дистальной васкулопатии.

Диагноз ХТЭЛГ чаще устанавливается в возрасте 45-60 лет. Средний возраст российских пациентов на момент установления диагноза по данным Национального регистра составляет $45,8 \pm 13,7$ лет. Считается, что распространенность патологии в популяции среди женщин и мужчин равномерная. У детей данная патология встречается редко.

При отсутствии лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ. По данным зарубежных исследований десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при среднем давлении в легочной артерии (ДЛАСр.) в диапазоне 31-40 мм рт. ст. составляет 50%; при ДЛАСр. от 41 до 50 мм рт. ст. – 20%; при ДЛАСр. более 50 мм рт. ст. – 5%.

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА

Распространенность венозных тромбозов достаточно высока, и риск возникновения острого венозного тромбоза в течение жизни человека достигает 5%. Острая ТЭЛА является несомненным триггером развития и прогрессирования ХТЭЛГ, однако анамнестические указания на перенесенный эпизод имеются менее чем у половины пациентов с верифицированным диагнозом. Поэтому в зарубежных исследованиях тщательно изучались факторы, ассоциированные с развитием ХТЭЛГ. Это демографические особенности, специфические особенности перенесенной острой ТЭЛА, профиль сопутствующей патологии и маркеры наследственной тромбофилии.

К независимым факторам риска развития ХТЭЛГ относятся: перенесенная спленэктомия, вентрикуло-венозные шунты для лечения гидроцефалии, установка центральных внутривенных катетеров или электродов ЭКС, заместительная терапия гормонами щитовидной железы, онкологические и хронические воспалительные заболевания (табл. 3).

В крови у больных ХТЭЛГ чаще выявляется волчаночный антикоагулянт (10% больных), антифосфолипидные антитела и/или волчаночный антикоагулянт (20%). Повышенную активность фактора VIII – белка, ассоциированного с развитием венозных тромбозов, обнаруживают у 39% больных ХТЭЛГ. Для пациентов с ХТЭЛГ характерно наличие II, III или IV группы крови, при которых, как правило, выявляются повышенные

уровни фактора Виллебранда и фактора VIII. Нарушения фибринолиза не характерны. Если традиционными факторами риска венозных тромбоэмболий являются дефицит антитромбина III, протеина С и S, дефицит фактора V и плазминогена, то при изучении указанных факторов у больных с ХТЭЛГ по сравнению с пациентами с ИЛГ и здоровыми добровольцами различий между группами выявить не удалось.

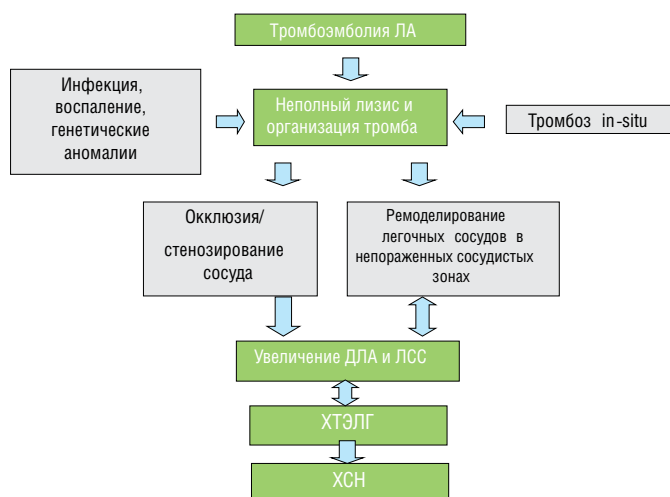
При анализе факторов риска развития ХТЭЛГ в период диагностики острой ТЭЛА в качестве предикторов формирования ЛГ выступали: молодой возраст пациентов и крупный дефект перфузии по данным сцинтиграфии легких в период острой ТЭЛА. При этом наследственная тромбофилия или анамнестические указания на перенесенный венозный тромбоз не были связаны с формированием ХТЭЛГ. Недостаточная антикоагулянтная терапия, большая масса тромботических масс, остаточные тромбы и рецидивы ТЭЛА вносят вклад в развитие ХТЭЛГ. Однако при изучении независимых предикторов ХТЭЛГ спустя 12 мес. после перенесенной ТЭЛА вид терапии в период острой ТЭЛА (тромболитики или гепарины) не сказывался на частоте возникновения заболевания в последующие годы.

Таблица 3. Факторы риска ХТЭЛГ

Заболевания и состояния, ассоциированные с ХТЭЛГ: • спленэктомия • вентрикуло-предсердные шунты (для лечения гидроцефалии) • центральные внутривенные катетеры и электроды ЭКС • хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника) • онкологические заболевания • заместительная гормональная терапия при гипотиреозе	Факторы риска развития ХТЭЛГ, выявленные в период диагностики острой ТЭЛА: • Молодой возраст • Перенесенная ТЭЛА • Идиопатическая ТЭЛА (отсутствие провоцирующих факторов) • Крупный дефект перфузии • Повторная ТЭЛА
Факторы риска, выявленные в период диагностики ХТЭЛГ: • Группа крови II, III, IV • Тромбофилия • Крупный дефект перфузии	Плазменные факторы риска, ассоциированные с ХТЭЛГ: • антифосфолипидный синдром • гемоглобинопатии • мутации фактора V • повышенные уровни фактора VIII • повышенные уровни липопротеина (a)

ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЯ

Рисунок 1. Патогенез хронической тромбоэмболической легочной гипертензии



Сложный и комплексный патогенез ХТЭЛГ до настоящего времени остается не до конца изученным. При исследовании возможного генетического субстрата не выявлено специфических мутаций, ответственных за развитие заболевания. Основой патобиологических процессов является формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые позднее фиброзируются, что приводит к механической обструкции крупных и средних ветвей легочных артерий (рис. 1). Начальное повышение давления в легочной артерии (ДЛА) вызывает развитие вторичных сосудистых изменений. Ремоделирование микроциркуляторного русла легких способствует прогрессированию ЛГ даже при отсутствии повторных тромбоэмболических событий. Финалом заболевания, как и при других формах ЛГ, становится тяжелая дисфункция правого желудочка (ПЖ) и сердечная недостаточность.

Считается, что ТЭЛА представляет собой острый эпизод с очевидным обратимым течением в случае эффективного тромболизиса. Однако в ходе проспективного наблюдения за пациентами, перенесшими острую ТЭЛА, при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии и компьютерной томографии (КТ) легких обнаруживаются значительные нарушения перфузии у 57% и 52% больных, соответственно. При проведе-

нии скрининга ХТЭЛГ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) у 2-44% пациентов выявляются признаки повышения ДЛА и/или перегрузки ПЖ. Спустя 12 мес. после перенесенной ТЭЛА заболевание чаще развивалось у больных с величиной систолического ДЛА, превышающей 50 мм рт. ст. в период острого эпизода. Если общая степень стенозирования легочного сосудистого русла достигает 50-60%, развивается ХТЭЛГ.

В отличие от острой ТЭЛА при ХТЭЛГ отсутствует линейная зависимость между степенью повышения ЛСС и выраженностью обструктивного поражения лёгочных сосудов. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ также являются: генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование мелких лёгочных артерий и артериол.

Тромбозамболии легочной артерии или тромбозы in situ могут возникать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании локальных тромбозов при ХТЭЛГ. В большинстве случаев остается неясным, являются ли тромбоз и дисфункция тромбоцитов причиной или следствием заболевания. Воспалительные инфильтраты, как правило, обнаруживаются в морфологическом материале, полученном при тромбэндартерэктомии. Частое выявление патологии иммунной системы, онкологических заболеваний, хронических инфекций указывает на участие в патогенезе ХТЭЛГ воспалительных и иммунных механизмов.

Изменения легочных артерий при ХТЭЛГ можно условно разделить на два компонента. Первый компонент включает изменения крупных сосудов до уровня субсегментарных ветвей. Патологические поражения представлены в виде организованных тромбов, плотно прикрепленных к сосудистой стенке легочных артерий эластического типа. Они могут полностью закрывать просвет или образовать различные степени стеноза, сети и тяжи. Второй компонент – это изменения мелких легочных сосудов и микрососудистого русла. В неокклюзированных областях может развиваться неотличимая от легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) артериопатия, включая форми-

рование плексиформных поражений. Степень выраженности указанных компонентов может быть различной. Преобладание изменений в крупных артериях свидетельствует о "классиче-

ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА

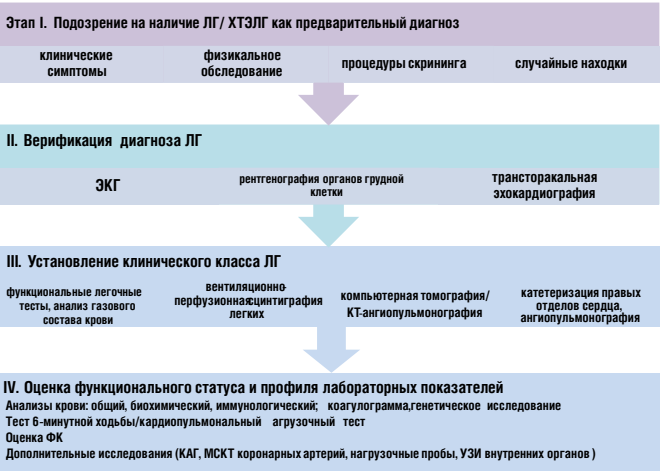
Стратегия диагностики ХТЭЛГ предполагает проведение комплексного обследования для установления диагноза ЛГ, подтверждения клинического класса IV, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. Это важно для определения тактики лечения и, прежде всего, решения вопроса об операбельности. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса (рис. 2):

Этап I. Подозрение на наличие ЛГ/ХТЭЛГ как предварительный диагноз

Несмотря на то, что ХТЭЛГ чаще отмечается у пациентов среднего и пожилого возраста, заболевание встречается практически во всех возрастных группах. Поэтому у всех больных с ЛГ неясного генеза следует исключать тромбозомболическую природу заболевания.

Средняя продолжительность времени от возникновения первых симптомов ХТЭЛГ до момента установления диагноза в экспертных центрах составляет около 14 месяцев. По данным Российского регистра, у пациентов с ХТЭЛГ диагноз устанавливается спустя 1,7 года после дебюта симптомов. Сложности ранней диагностики связаны с малой выраженностью и неспецифичностью клинических проявлений на начальных стадиях ХТЭЛГ. ХТЭЛГ следует подозревать у каждого пациента с симптомами и признаками ЛГ при наличии факторов риска ТЭЛА или перенесенного острого эпизода.

Рисунок 3. Диагностический алгоритм ХТЭЛГ



Клинические симптомы

Одышка при физических нагрузках является наиболее частой жалобой пациентов в дебюте заболевания. При ХТЭЛГ, как и при ЛАГ, может отмечаться спектр таких клинических симптомов, таких как одышка, слабость, повышенная утомляемость, боль в области сердца, головокружение и синкопальные состояния, кашель и кровохарканье. Считается, что отеки и кровохарканье чаще встречаются у пациентов с ХТЭЛГ, в то время как синкопе наиболее характерны для пациентов с идиопатической ЛГ. На позднем этапе течения заболевания наблюдаются признаки развернутой правожелудочковой сер-

дечной недостаточности. Одышка инспираторного характера выражена в различной степени: от минимальной, возникающей при интенсивной нагрузке, до имеющей место в покое и при незначительных усилиях. По данным Российского регистра пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ она отмечается у 98% больных на момент установления диагноза ХТЭЛГ (табл. 4). Как правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. Приступов удушья обычно не наблюдается. Боль в груди у 28% пациентов с ХТЭЛГ обычно имеет неопределенный характер: давящая, ноющая, колющая, сжимающая; без четкого начала, продолжительностью от нескольких минут до суток. У ряда пациентов могут появляться ангинозные приступы, что может маскировать ишемическую болезнь сердца и даже острый инфаркт миокарда. У 10% с ХТЭЛГ отмечаются головокружение и обмороки, провоцируемые физической нагрузкой. Кашель отмечается у 38% больных с ХТЭЛГ, он связан как с застойными явлениями, так и с присоединением воспалительных изменений в легких. Кровохарканье наблюдается у 18% больных.

Таблица 4. Этап 1 Подозрение на наличие ЛГ (ХТЭЛГ-предварительный диагноз)

Клинические симптомы:	Физикальное обследование:
- Одышка (98%), снижение толерантности к физическим нагрузкам - Повышенная утомляемость - Сердцебиения (36%) - Пресинкопальные состояния, синкопе (10%) - Боли в грудной клетке (28%) - Кашель (38%)/кровохарканье (18%) - Отеки голеней и стоп (46%) - Гепатомегалия - Асцит	Признаки ЛГ Акцент (расщепление) 2 тона над легочной артерией / шумы / ритм галопа Цианоз – центральный / периферический Признаки ПЖ декомпенсации Расширение / пульсация шейных вен Асцит / гепатомегалия / иктеричность / периферические отеки Выраженный гепатодуоденальный рефлюкс Признаки, указывающие на ХТЭЛГ Признаки тромбозов вен н/к (ТЭЛА) Специфические шумы вследствие стенозирования крупных ЛА (30% больных)

Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями

Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывает на повышение венозного давления и застойные явления в малом круге кровообращения вследствие поражения левых отделов сердца. Артралгии, кожные проявления, лихорадка и другие симптомы заболеваний соединительной ткани указывают на связь одышки с этой патологией. Храп и ночное апноэ, связь одышки с нарушениями дыхания во время сна требует проведения полисомнографического исследования.

Симптомы прогрессирования заболевания

Отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции правого желудочка, нарастании степени трикуспидальной недостаточности. Для оценки динамики течения заболевания и эффективности проводимой терапии необходимо количественно оценивать толерантность к физическим нагрузкам (функциональный класс, тест 6-минутной ходьбы).

Анамнестические сведения

Анамнестические сведения в большинстве случаев не позволяют идентифицировать тромбоэмболический генез ЛГ. Исходя из особенностей патогенеза заболевания, следует обращать внимание на сопутствующие заболевания и факторы риска. У многих больных прослеживается семейный анамнез внезапной смерти, сердечно-сосудистой патологии и повышенной склонности к тромбообразованию.

В острый период ТЭЛА можно заподозрить, что у больного ранее имела ХТЭЛГ, если регистрируются значительно повышенные цифры систолического давления в легочной артерии, обычно более 80 мм рт. ст. Более объективным доказательством перенесенной ТЭЛА становится совпадение по времени клиники тромбоза вен нижних конечностей и появления одышки. В ближайшие месяцы после ТЭЛА у больных можно выявить период, когда состояние остается стабильным и малосимптомным. Это связано с тем, что гипертрофия ПЖ позволяет сохранить хорошую переносимость физических нагрузок до момента развития прогрессирующего ремоделирования легочных сосудов. Практически единственным надежным доказательством перенесенной ТЭЛА могут стать данные перфузионной сцинтиграфии или компьютерной томографии легких, проведенной во время острого эпизода ТЭЛА.

При физикальном осмотре пациентов с ХТЭЛГ может определяться цианоз. При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над легочной артерией, пансистолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема Стилла. При обнаружении патологических изменений, указывающих на наличие ЛГ, необходимо провести ряд инструментальных методов обследования.

Этап II. Верификация диагноза ЛГ

Электрокардиография (ЭКГ) выявляет признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатации и гипертрофии правого предсердия (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо.

Рентгенография органов грудной клетки позволяет уточнить этиологию ЛГ: выявить интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, а также судить о тяжести ЛГ. Основными рентгенологическими признаками ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, которые формируют в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца. У больных ХТЭЛГ можно выявить признаки, указывающие на наличие тромбов в крупных ветвях легочной артерии (ЛА) – расширение ствола и главных ветвей ЛА, симптом деформации и укорочения корня. Специфическим признаком является обеднение легочного рисунка в зоне нарушенного кровоснабжения.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, так как не только позволяет оценить уровень ДЛА, но и дает важную информацию о причине и осложнениях ЛГ. С помощью этого метода можно исключить поражения митрального, аортального клапанов, болезни миокарда, врожденные пороки сердца с шунтированием крови, приводящие к развитию ЛГ. К сожалению, метод не позволяет дифференцировать ХТЭЛГ от других форм прекапиллярной ЛГ. Исключение составляют редкие случаи наличия массивных тромбов в стволе и основных ветвях ЛА в непосредственной близости от бифуркации. В табли-

це 4 представлены критерии вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных признаков ЛГ.

Таблица 5. Вероятность ЛГ на основании ЭхоКГ-критериев

Скорость трикуспидальной регургитации	Наличие дополнительных признаков ЭхоКГ -	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
≤ 2,8 м/сек. или не измеряется	Нет	Низкая
≤ 2,8 м/сек. или не измеряется	Да	Средняя
2,9-3,4	Нет	
2,9-3,4	Да	Высокая
>3,4	Не требуется	
Дополнительные ЭхоКГ -признаки ЛГ: •Отношение базального диаметра ПЖ/ ЛЖ >1 •Парадоксальное движение МЖП •Индекс эксцентричности ЛЖ >1,1	•Время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ <105 мс •Скорость легочной регургитации в период ранней диастолы >2,2 мс •Диаметр ствола ЛА >2,5 см	•Диаметр НПВ > 2,1 см, с коллапсированием на вдохе <50% (<20% при спокойном вдохе) •Площадь ПП в конце систолы >18 мм ²

Этап III. Установление клинического класса ЛГ/ верификация диагноза ХТЭЛГ

На этом этапе диагностики необходимо провести легочные функциональные тесты с оценкой газового состава артериальной крови, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, компьютерную томографию/ангиопульмонографию. Легочные функциональные тесты позволяют выявить обструктивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких. Для больных характерно уменьшение диффузионной способности легких в отношении монооксида углерода (40-80% от нормы), небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или незначительно сниженное PaO_2 и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции $PaCO_2$.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких является методом скрининга для исключения хронической тромбоэмболии как причины ЛГ. У больных ХТЭЛГ обнаруживаются дефекты перфузии в долевых и сегментарных зонах при отсутствии нарушений вентиляции. Перфузионная сцинтиграфия исторически стала одним из первых методов обнаружения дефектов перфузии легочной паренхимы при ТЭЛА. Изображения, получаемые при острой ТЭЛА и ХТЭЛГ, существенно различаются. Дефекты перфузии при острой ТЭЛА более четко очерчены и резко контрастируют с нормально функционирующей тканью. При ХТЭЛГ дефекты перфузии очерчены не четко и часто не соответствуют зоне кровоснабжения крупной легочной артерии. Кроме того, при ХТЭЛГ нередко можно наблюдать контрастирование центральной части сегмента вдоль пораженной артерии и отсутствие контрастирования периферии. Это может быть вызвано низким давлением крови дистальнее места стенозирования, а не собственно поражением периферических артерий и артериол.

В диагностике хронической тромбоэмболии чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90-100%, специфичность – 94-100%. Если вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия не проводится при скрининге ЛГ, имеется очевидный риск установления ошибочного диагноза ЛАГ. При недавнем анализе контроля качества Европейского регистра ЛАГ было показано, что 43% пациентов, включенных в него, никогда не выполнялась

вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия в процессе диагностического поиска. В таких случаях, по-видимому, диагноз базировался на данных КТ-ангиопульмонографии. Очевидно, что при недостаточной чувствительности КТ в обнаружении ХТЭЛГ, у некоторых пациентов с предположительным диагнозом ЛАГ на самом деле имеется ХТЭЛГ. Чувствительность КТ-ангиопульмонографии в отношении определения ХТЭЛГ значительно уступает вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии – 51% против 96%. При КТ имеется вероятность установления ошибочного диагноза ХТЭЛГ при наличии проксимальных линейных тромбов вследствие ЛАГ или врожденных пороков сердца. По сравнению с КТ применение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии сопряжено с меньшей лучевой нагрузкой, позволяет избегать возможных осложнений, связанных с внутривенным контрастированием и имеет очевидные потенциальные преимущества с точки зрения стоимости при меньшей вероятности случайных находок.

Компьютерная томография и КТ-ангиопульмонография

КТ-картина хронической тромбоэмболии может быть представлена окклюзиями и стенозами легочных артерий, эксцентрическими дефектами наполнения вследствие наличия тромбов, в том числе реканализованных.

КТ-ангиопульмонография проводится на спиральных компьютерных томографах в фазу прохождения контрастного вещества через легочное артериальное русло. Из методологических особенностей следует отметить, что исследование должно быть проведено с использованием не менее чем 8-спирального томографа, с минимальным шагом (не более 3 мм) и толщиной среза (не более 1 мм). Тщательное сканирование должно охватить оба легких полностью – от верхушек до диафрагмальных синусов. Контрастное усиление правых отделов сердца и легочных артерий должно соответствовать или превышать степень контрастирования левых камер сердца и аорты. Выполнение второй, артериальной фазы сканирования рекомендуется всем больным старше 40 лет, особенно при наличии данных за артериальные тромбозы и ИБС в анамнезе.

Современное программное обеспечение позволяет провести реконструкции изображений легочных артерий в любых плоскостях, построить проекции максимальной интенсивности и трехмерные изображения. В большинстве случаев для уточнения характера поражения достаточно проанализировать поперечные срезы с использованием программы просмотра изображений, что позволяет определить наличие изменений не только в долевых и в сегментарных ветвях, но и в ряде субсегментарных артерий. Патологические изменения помимо наличия "старого" тромботического материала могут включать локальные утолщения стенки сосуда, сужения в устье сосудов и на их протяжении, окклюзии, внутрисосудистые структуры в виде мембран и перемычек. При выявлении изменений в нескольких ветвях легочных артерий можно сделать вывод о высокой вероятности тромбоэмболического характера ЛГ. Важно отметить, что разрешающая способность современных КТ-сканеров ограничена и не позволяет определять очень тонкие мембранные и тяжистые структуры в просвете ЛА, особенно если размеры объекта не превышают 2-3 мм. В ряде случаев развивается кальцификация "старого" тромботического материала, и КТ может оказать неоценимую помощь в определении локализации кальциноза.

Данные КТ-ангиопульмонографии должны быть записаны на электронный носитель или компакт-диск в виде файлов DICOM (или их аналогов) для возможности «динамичного» по-

срезового просмотра с использованием персонального компьютера. Запись исследования на рентгеновскую листовую пленку малоинформативна. КТ позволяет выявить не только стенотические изменения сосудов легких, но и нарушения перфузии легочной ткани по характеру контрастирования паренхимы. В некоторых случаях контрастирование паренхимы настолько неравномерно, что на сканах определяется мозаичное контрастирование. Четко выраженная мозаичность сегментов обычно свидетельствует о хорошем прогнозе оперативного лечения. Контрастирование исключительно прикорневых зон не является истинной мозаичностью и нередко наблюдается при микрососудистых формах ЛГ. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, КТ позволяет диагностировать и другие заболевания легких. Помимо состояния артериального русла, КТ может дать исчерпывающую информацию обо всех внутригрудных структурах, что важно для подтверждения диагноза и построения плана оперативного лечения. Перед выполнением операции следует учитывать состояние легочной паренхимы, бронхиального дерева, легочных вен. Нередко у больных ХТЭЛГ отмечается умеренное увеличение внутрилегочных и средостенных лимфатических узлов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется у больных с ЛГ для оценки патологических и функциональных изменений сердца и легочных сосудов, но обычно не используется в рутинной практике. Главным преимуществом метода является трехмерный (объемный) способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, высокое пространственное разрешение, а также отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови. К недостаткам метода относится его высокая стоимость, частое появление артефактов, недостаточное пространственное разрешение.

Инвазивная диагностика

Основными задачами инвазивной диагностики при ХТЭЛГ являются определение степени тяжести ЛГ, уточнение характера поражения легочного русла посредством ангиопульмонографии, выявление/исключение сопутствующей посткапиллярной ЛГ, выявление/исключение коронарной болезни. Проведение катетеризации в изолированном виде без качественной ангиопульмонографии у больного с четкими признаками ХТЭЛГ нецелесообразно. Это исследование должно дать четкую информацию врачам для решения вопроса об operability больного и тяжести его состояния.

Инвазивная диагностика ХТЭЛГ должна проводиться в лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения на базе Экспертного центра. Специалист по рентгенэндоваскулярным вмешательствам должен обладать значительным опытом проведения диагностических процедур.

Гемодинамическими критериями ХТЭЛГ как прекапиллярной формы ЛГ, выявляемыми при КПОС, являются: среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 2 ЕД. по Вуду (160 дин. сек см⁻⁵) при наличии множественных стенозирующих и/или окклюзирующих поражений ветвей легочной артерии различного калибра.

В основе информативной и безопасной процедуры КПОС у больных с ХТЭЛГ лежат четыре принципа: рациональный выбор венозного доступа, тщательная калибровка датчика давления, соблюдение правил измерения ДЗЛА и расчета сердечного выброса (СВ) (табл. 6).

Таблица 6. Принципы катетеризации правого желудочка и легочных артерий у больных ХТЭЛГ

Рациональный выбор венозного доступа:

Наиболее безопасным является локтевой (кубитальный) доступ с использованием ультразвуковой доплерографии при подготовке к пункции вены.

Тщательная калибровка датчика давления:

Камера давления должна быть расположена на уровне средней подмышечной линии, что соответствует уровню предсердия. Неправильная подготовка датчика может привести к ошибке измерения ДЛА.

Правила измерения ДЗЛА:

Для измерения ДЗЛА используется многофункциональный термодилуционный катетер Свана-Ганца. Рекомендуется трехкратное измерение ДЗЛА в нижнедолевых ветвях легочной артерии на максимальном выдохе. При тяжелой ХТЭЛГ возможны серьезные технические проблемы при измерении ДЗЛА по причине диффузного тромботического поражения дистальных ветвей ЛА. При невозможности измерения ДЗЛА рекомендуется оценка конечно-диастолического давления левого желудочка.

Правила измерения СВ:

Приоритетным методом измерения СВ является метод термодилуции. Менее точным, но допустимым для измерения СВ, является прямой метод по Фику

Проведение ОФП возможно у больных с ХТЭЛГ:

Эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при ХТЭЛГ не доказана. Положительный результат пробы при невысоком ЛСС указывает на более благоприятный прогноз операции тромбэндартерэктомии.

При выборе доступа (подключичный, феморальный, югулярный) следует учитывать, что у больных ХТЭЛГ возможно посттромбофлебитическое поражение вен различных сосудистых бассейнов, а также могут быть установлены постоянные кавафилтры. Также следует принимать во внимание нежелательность временной отмены антикоагулянтной терапии из-за риска рецидивов тромбозов. В этой связи приоритетным доступом следует считать кубитальный доступ. Рекомендуется ультразвуковое сканирование области венозного доступа во всех случаях. Перед калибровкой датчика давления (определение референтного “ноля”) камера давления должна быть расположена на уровне средней подмышечной линии, что соответствует уровню предсердия. Неправильная подготовка датчика может привести к ошибке измерения ДЛА.

Измерение ДЗЛА у пациентов с ХТЭЛГ бывает затруднено вследствие извитости и множественных окклюзий легочных артерий. Определение ДЗЛА необходимо для дальнейшего расчета показателя ЛСС, необходимого для верификации прекапиллярной ЛГ. В связи с тем, что ошибка в измерении ДЗЛА может привести к установке неправильного диагноза, рекомендуется тщательное соблюдение техники определения этого параметра. Для измерения ДЗЛА используется многофункциональный термодилуционный катетер Свана-Ганца с раздуваемым баллоном на конце. Баллон позволяет катетеру “проплывать” с током крови в ЛА до состояния “заклинивания” в мелких ветвях сосудистого русла, после чего через дистальный порт катетера регистрируется посткапиллярное давление. Для того чтобы свести вероятность погрешности в определении ДЗЛА к минимуму, рекомендуется трехкратное измерение ДЗЛА в нижнедолевых ветвях легочной артерии на максимальном выдохе. При тяжелой ХТЭЛГ возможны серьезные технические проблемы при измерении ДЗЛА по причине диффузного, в подавляющем большинстве двустороннего, тромботического поражения дистальных ветвей легочной артерии. Если не удастся измерить ДЗЛА, рекомендуется выполнить катетеризацию левых камер сердца с измерением конечно-диастолического давления. При ХТЭЛГ давление заклинивания должно быть низким. Для этой категории больных не характерно ДЗЛА > 15 мм рт. ст. Иногда возможно провести катетер дистальнее об-

ласти стеноза и измерить градиент давления.

Правильная оценка СВ позволяет определить величину ЛСС, которая является наиболее важным прогностическим фактором при выполнении операции легочной тромбэндартерэктомии. Приоритетным методом измерения сердечного выброса следует считать метод термодилуции. Использование прямого метода Фика может приводить к неточностям измерения из-за нарушения вентилиционно-перфузионного соотношения и необходимости интраоперационного измерения истинного потребления кислорода.

Острые фармакологические пробы (ОФП) с введением селективных легочных дилататоров редко бывают положительными у больных ХТЭЛГ. В отличие от ряда форм ЛАГ (идиопатическая или наследуемая, ассоциированная с приемом лекарств или токсинов) эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при ХТЭЛГ не доказана. Однако выявление положительной ОФП свидетельствует о возможности воздействия на вазоспастический компонент в периоперационном периоде. Результат ОФП следует сопоставлять с объемом поражения легочного артериального русла и ЛСС. Положительный результат пробы при невысоком ЛСС указывает на более благоприятный прогноз операции тромбэндартерэктомии.

“Золотым” стандартом визуализации легочного артериального русла является **инвазивная ангиопульмонография**. Для получения снимков высокого качества необходимо соблюдать ряд методологических принципов:

При выборе скорости и объема вводимого контрастного вещества следует ориентироваться на уровень СВ с целью минимизации использования контраста и достижения оптимального заполнения ЛА. Следует выполнять селективную ангиографию поочередно правой и левой легочных артерий в кино-режиме. Используют не менее двух проекций: прямую (переднезаднюю) и боковую. Для съемки в прямой проекции целесообразен выбор режима дигитальной субтракции, что позволяет оценить наличие зон снижения периферической перфузии (субплевральной перфузии) в капиллярную фазу ангиопульмонографии. Вследствие того, что тень средостения частично закрывает задние отделы легких, прямую проекцию делают с небольшим латеральным отклонением – 15-30°. Для

контрастирования требуется введение относительно больших объемов контрастного вещества, поэтому целесообразнее делать охват всей поверхности легких от верхушки до базальных отделов.

Важную информацию о состоянии легочных артерий дает боковая проекция, где наложение ветвей значительно меньше, а легочная ткань развернута шире. Боковые проекции позволяют более подробно, посегментарно оценить объем и тип поражения (проксимальный или дистальный). При выполнении боковой проекции важно, чтобы контрастное вещество не попадало (или практически не попадало) в контралатеральную ЛА.

К недостаткам метода следует отнести необходимость введения относительно больших объемов контрастного вещества (200 мл и более), недостаточное контрастирование верхнедолевых ветвей из-за размывания контраста притекающей кровью, наложение тени сердца и плечевого пояса в боковых проекциях. Получение качественных изображений легочных артерий не всегда возможно вследствие сложного строения легочного русла и эффектов наложения.

В ходе подготовки к тромбозндартерэктомии у пациентов старше 40 лет, одновременно с ангиопульмонографией показано выполнение селективной коронарной ангиографии. Метод можно сочетать при необходимости с катетеризацией левых камер сердца, например, для измерения КДД ЛЖ. У больных с ХТЭЛГ доступом выбора для проведения коронарной ангиографии является радиальный (лучевой), поскольку он позволяет избежать временной отмены антикоагулянтной терапии и свести к минимуму риск развития периферических осложнений.

Этап IV. Оценка функционального статуса и лабораторных показателей

Больным с ХТЭЛГ необходимо проводить рутинные лабораторные тесты: биохимический (оценка функции почек, печени, содержания белка) и общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов) анализы крови, исследовать коагулограмму, уровни D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии, оценивать гормональную функцию щитовидной железы, определять титр антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину).

Диагностика изменений свертывающей системы крови

До настоящего времени не разработаны четкие рекомендации по исследованию системы гемостаза и фибринолиза у больных ХТЭЛГ. Различные аномалии этой системы достаточно широко распространены в популяции, поэтому связать развитие заболевания с изменениями того или иного показателя часто затруднительно. Следует обращать внимание на отклонения от нормы нескольких показателей одновременно. Из всего спектра тромбофилических состояний особое внимание уделяется диагностике присутствия антифосфолипидных антител, повышенного содержания VIII фактора свертывания, дефицита протеинов С и S, антитромбина III, патологические изменения фибриногена и плазминогена, гомоцистеина. Диагностика ряда показателей возможна только после отмены фоновой антикоагулянтной терапии, что подвергает пациента дополнительному риску. Из генетических маркеров наибольшей значимостью могут обладать мутации протромбина, фактора V, липопротеина (а).

Функциональная способность

Объективная оценка функциональной способности больных с ХТЭЛГ необходима для оценки тяжести заболевания и

динамики клинического состояния в результате лечения. При изучении толерантности к физическим нагрузкам оценивается функциональный класс (ФК) и проводится тест 6-минутной ходьбы.

Для характеристики тяжести ХТЭЛГ, как формы ЛГ, используется функциональная классификация (ВОЗ) – модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), предложенной для пациентов с недостаточностью кровообращения (табл. 7).

Таблица 7. Функциональная классификация ЛГ и ХТЭЛГ

Класс I	отсутствует ограничение физической активности. Обычная физическая активность не вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
Класс II	некоторое снижение физической активности. Обычная физическая активность сопровождается появлением одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
Класс III	выраженное ограничение физической активности. Небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
Класс IV	неспособность выполнять любую физическую нагрузку без вышеперечисленных клинических симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке

Тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) – простой, дешевый, имеющий прогностическое значение. Дистанция в Т6МХ обратно коррелирует с функциональным классом (ВОЗ). Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск летальности. Дистанция в Т6МХ является первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых исследований у больных с ХТЭЛГ и ЛАГ.

При планировании дополнительных методов обследования у пациентов с ХТЭЛГ следует учитывать, что поиск скрытых источников тромбоэмболии часто затруднен, требует значительных затрат и не приводит к желаемому результату. В большинстве случаев, помимо исследования вен нижних конечностей, рекомендуется ультразвуковое исследование органов брюшной полости (для исключения объемных образований) и вен брахиоцефальной системы (особенно, в случаях перенесенных катетеризаций центральных вен).

Диагностический алгоритм при подозрении на ХТЭЛГ

В группу скрининга ХТЭЛГ входят все пациенты с историей перенесенной тромбоэмболии в систему ЛА. Больным после перенесенной ТЭЛА в случае выявления клинических признаков и симптомов рекомендуется проведение ЭхоКГ (табл. 8).

При выявлении признаков ЛГ по данным ЭхоКГ и подозрении на наличие ХТЭЛГ больным рекомендуется направлять в Экспертный центр для дообследования и решения вопроса об операбельности. Каждый пациент с ЛГ неясного генеза должен обследоваться для исключения ХТЭЛГ.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких (планарные изображения, как минимум, в 6 проекциях в режиме SPECT) является методом для скрининга ХТЭЛГ первого выбора и рекомендуется для исключения заболевания, так как

Таблица 8. Рекомендации по диагностике ХТЭЛГ

Рекомендация	Класс	Уровень
Пациентам после перенесенной острой ТЭЛА при появлении одышки рекомендуется проведение диагностических процедур для исключения ХТЭЛГ.	IIa	C
Стабильным пациентам с признаками выраженной ЛГ в период острой ТЭЛА диагностика ХТЭЛГ должна проводиться спустя 3 мес. от начала эффективной антикоагулянтной терапии.	III	C
Диагностическими критериями ХТЭЛГ является наличие прекапиллярной ЛГ (среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 2 ЕД. по Вуду) у больных с сохраняющимися множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в легочных артериях эластического типа (основной, долевого, сегментарных, субсегментарных), несмотря на проведение эффективной антикоагулянтной терапии в течение не менее 3 мес.	I	C
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения/подтверждения ХТЭЛГ.	I	C
Компьютерная томография/ангиопульмонография показана для обследования больных с ХТЭЛГ.	I	C
В случае невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии существенную роль играет сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ. Отсутствие изменений легочной ткани – фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии указывает на возможную ХТЭЛГ.	IIa	C
Селективная ангиопульмонография рекомендуется при обследовании всех больных с ХТЭЛГ.	IIa	C

чувствительность значительно превышает таковую при КТ (рис. 3). При выявлении нормальной перфузии легких диагноз ХТЭЛГ исключен.

При невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии существенную роль может сыграть сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ легких. Отсутствие изменений легочной ткани – фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии указывает на ХТЭЛГ. В настоящее время существуют и другие методы оценки перфузии легочной ткани. МР-томография, двухэнергетическая КТ, ангиопульмонография также могут быть проведены в перфузионном режиме с диагностической ценностью близкой к классической сцинтиграфии.

Большой практический интерес вызывают новые, совместные системы сцинтиграфии и КТ, которые показывают детальную посрезовую картину перфузии легкого по отношению к другим структурам грудной клетки. Мультиспиральная КТ-ангиография является следующим этапом диагностического алгоритма, она показана при выявлении неясных или множественных дефектов перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких (рис. 3).

Рисунок 3. Диагностический алгоритм при подозрении на наличие ХТЭЛГ



Компьютерная ангиопульмонография не может заменить собой перфузионное исследование легочной ткани, однако может внести дополнительный вклад в оценку состояния долевого и сегментарного легочных артерий, а также служит, наряду с инвазивной ангиопульмонографией, важным диагностическим методом при решении вопроса об операбельности больного. В то же время, следует отметить, что недопустимо делать вывод о неоперабельности больного, полагаясь только на данные КТ.

Для определения лечебной стратегии проводится инвазивное исследование – катетеризация правых отделов сердца и ангиопульмонография. Селективная ангиопульмонография остается "золотым" стандартом диагностики для верификации ХТЭЛГ. Основным преимуществом инвазивной диагностики является возможность не только получить изображения, но и оценить параметры гемодинамики. Соблюдение методологических аспектов КПОС и ангиопульмонографии, сравнение рентгенологических изменений с показателями гемодинамики является ключевым моментом в определении операбельности пациентов и степени риска при проведении операции тромбоэндоартерэктомии. Метод селективной ангиопульмонографии, несмотря на свою высокую информативность, имеет ряд объективных ограничений. Более точный топический диагноз может быть поставлен при совместном анализе инвазивной ангиопульмонографии с данными КТ-ангиопульмонографии (в ряде случаев с 3D реконструкцией). Анализ двух исследований одновременно позволяет почти полностью исключить возможные ошибки. Общая оценка операбельности также должна включать такие факторы, как опыт и возможности хирургической команды, профиль сопутствующих заболеваний, возраст, конституцию пациента, психосоциальные и экономические ограничения в послеоперационном периоде (например, возможность терапии варфарином с адекватным контролем МНО по месту жительства). Для оптимизации диагностического и лечебного процесса, минимизации риска осложнений вышеперечисленные исследования целесообразнее выполнять на базе специализированных экспертных центров по проблеме ЛГ.

Таким образом, диагноз ХТЭЛГ устанавливается при выяв-

лении следующих критериев, полученных, по меньшей мере, через 3 месяца после начала эффективной антикоагулянтной терапии:

1. Среднее давление в легочной артерии (ДЛАСр.) ≥ 25 мм рт. ст. при давлении заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст.

2. Легочное сосудистое сопротивление более 2 Ед. Вуда

3. Как минимум, один сегментарный дефект перфузии по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких или обструкция ветвей легочной артерии по данным КТ-ангиографии или инвазивной ангиопульмонографии.

Определение операбельности пациента

Не существует методов, которые позволяли бы с высокой долей достоверности прогнозировать возможность восстановления перфузии легочной ткани после оперативного лечения. Дистальнее места окклюзии или стеноза часто не удается четко определить состояние периферических ветвей и микроциркуляторное русло. Поэтому для определения операбельности пациенты должны быть обследованы по трем направлениям:

1. Тип и степень нарушения перфузии различных отделов легких.

2. Параметры центральной гемодинамики.

3. Характер и распространенность поражения легочных артерий.

Хирургической бригаде важно определить, соответствуют ли конкретные дефекты перфузии стенотическим изменениям в сегментарных и долевыми легочных ветвях. Если в большинстве дефектов перфузии не имеют конкретного патологического субстрата в виде обструкции ветви ЛА, операбельность больного может быть поставлена под сомнение. Точно также, несоответствие гемодинамических расстройств перфузионным и стенотическим изменениям, заставляет задуматься об ином характере патологии. Исследованиями было установлено, что при предоперационном ЛСС более 1200 дин.с-5 операции ТЭЭ сопровождаются большей частотой осложнений и летальности. В этой группе наблюдается также более высокий уровень ДЛА и ЛСС после операции. Несмотря на это, даже более высокие цифры ЛСС не рассматриваются большинством хирургов как абсолютное противопоказание к операции. Отчетливый проксимальный характер поражения, даже при высоком ЛСС, свидетельствует о потенциальной эффективности и безопасности операции.

Более простой способ определения операбельности больного основан на подсчете проксимально пораженных ветвей, доступных хирургии, и количества соответствующих им сегментов. Фактически, производится подсчет сегментов, кровообращение в которых может быть восстановлено. Восстановление кровообращения в 10-12 сегментах (по 5-6 в каждом легком или эквивалентно) обычно приводит к значительному регрессу ЛГ. Меньшее количество открытых сегментов может быть недостаточным для получения оптимального результата и ЛГ может рецидивировать.

Оценка операбельности пациента должна проводиться мультидисциплинарным консилиумом с обязательным участием хирурга, имеющего опыт проведения операций ТЭЭ или прошедшего обучение в хирургическом экспертном центре с участием в принятии решения по 15-20 больным ХТЭЛГ. При принятии решения о неоперабельности, больной должен быть консультирован другим аналогичным мультидисциплинарным консилиумом.

Дифференциальная диагностика

Вследствие того, что ХТЭЛГ является потенциально излечимой патологией, ее следует отличать от других заболеваний, сопровождающихся присутствием тромботических, фиброзных и иных изменений в легочных артериях. Прежде всего, необходимо провести дифференциальный диагноз ХТЭЛГ и всех микроваскулярных форм ЛГ (табл. 9). Значительные трудности при этом представляют больные с возможным вторичным тромбообразованием как осложнением высокой ЛГ. Отсутствие указаний на перенесенную ТЭЛА, несоответствие изменений крупных легочных сосудов величине ЛСС, диффузное снижение перфузии легочной ткани по периферии обоих легких могут свидетельствовать в пользу тромбозов *in situ*. Решающую роль в решении этого вопроса играет качественно проведенная ангиопульмонография и катетеризация. Повышение ЛСС более 1600 дин/см/с-5 более свойственно микроваскулярным формам ЛГ, чем ХТЭЛГ.

Другим признаком поражения микрососудистого русла является отсутствие перфузии в кортикальных слоях легких. ХТЭЛГ следует отличать от более редкого заболевания – васкулита легочных артерий. При васкулите в период обострения наблюдаются признаки воспаления и утолщения стенки сосуда, а в отсроченную фазу – деформации с формированием стенозов и тромбозов. Подтверждением воспалительного ге-

Таблица 9. Дифференциальная диагностика ХТЭЛГ в зависимости от локализации поражений легочных артерий

1.Прекапиллярная ЛГ	2. Поражение легочных капилляров	3. Посткапиллярная ЛГ
• острая ТЭЛА • ЛАГ • тромбоз <i>in situ</i> (при ВПС) • медиастинальный фиброз • васкулиты • саркоидоз • ангиосаркома • нетромботические эмболии (опухоли, паразиты, гистоплазмоз, инородные тела (талк)) • болезнь Ослера-Рандю • атрезия легочных сосудов • синдром Суайра-Джеймса • болезнь Реклингхаузена • гемоглобинопатии	легочный капиллярный гемангиоматоз	• легочная вено-окклюзионная болезнь • медиастинальный фиброз • шистосомоз

незаболевания могут служить изменения сосудов большого круга кровообращения, сходные с изменениями при синдроме Такаясу.

Схожую с ХТЭЛГ ангиографическую картину имеет ангиосаркома ЛА. Опухоль растет по интима легочной артерии и имеет неровную поверхность, что делает ее очень похожей на крупный пристеночный тромб. Характерным отличием опухоли от тромба является преимущественно центральное расположение. Поражение легочного клапана и ствола легочной артерии типично для ангиосаркомы и редко наблюдается при ХТЭЛГ. Со временем опухоль может прорасти в дистальные ветви ЛА. Во многих случаях возможно удаление опухоли оперативным путем с последующими курсами химиотерапии, од-

нако риск рецидива опухоли крайне высок.

Экстравазальная компрессия легочных сосудов редко приводит к развитию ЛГ и обычно вызвана онкологическими заболеваниями. Лечение подобных состояний выходит за рамки данных рекомендаций и описано в соответствующей литературе. Среди незлокачественных заболеваний, вызывающих ЛГ и требующих оперативного лечения, следует отметить фиброзирующий медиастинит. Эта болезнь характеризуется разрастанием соединительной ткани в средостении с компрессией легочных сосудов. Легочные артерии обычно поражаются во вторую очередь, после того, как процесс охватит полые или легочные вены. КТ позволяет с уверенностью диагностировать состояния, приводящие к экстравазальной компрессии ЛА.

ГЛАВА 6. ЛЕЧЕНИЕ

6.1. Немедикаментозные (общие) рекомендации

Общие меры и стандартное лечение у неоперабельных или ожидающих операцию больных ХТЭЛГ подобны таковым при ЛАГ. Соблюдение общих мероприятий позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания вследствие воздействия внешних факторов

Физическая активность

Больные с ХТЭЛГ должны выполнять нагрузки в пределах той физической активности, которая возможна, исходя из уровня функциональных нарушений и выраженности клинической симптоматики. В повседневной жизни пациенты должны избегать возникновения выраженной одышки, синкопе, болей в груди. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме. В то же время больным следует поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры за счет выполнения ежедневных дозированных физических нагрузок, что способствует улучшению качества жизни и клинической симптоматики. Доказана роль специальных программ по реабилитации больных в улучшении показателей физического статуса. Необходимым условием является постоянный контроль медицинского персонала за проведением комплекса реабилитации.

Беременность, роды, заместительная гормонотерапия в постменопаузальном периоде связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности. Беременность противопоказана неоперабельным больным и больным с резидуальной ХТЭЛГ, так как материнская смертность составляет 30-50%. Всем пациенткам репродуктивного возраста должны быть рекомендованы соответствующие методы контрацепции. Предпочтительно использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации. При оценке мер контрацепции важно подчеркнуть, что барьерные методы безопасны, но не обеспечивают надежного контрацептивного эффекта. Препараты прогестерона (медروксипрогестерона ацетат, этногестрел) эффективны и безопасны в связи с отсутствием потенциального риска, связанного с применением эстрогенов, которые ранее применялись в оральных контрацептивах. Бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов, поэтому для достижения надежного эффекта целесообразно сочетать два метода контрацепции. Возможно применение интравагинальных препаратов. В случае

беременности больная должна быть предупреждена о высоком риске фатального исхода и необходимости прерывания беременности.

Заместительная гормональная терапия показана пациентам с ХТЭЛГ в постменопаузе только при выраженных климактерических симптомах при условии достижения адекватной гипокоагуляции в результате антикоагулянтной терапии.

Путешествия

Гипоксия усугубляет вазоконстрикцию, поэтому во время полетов на авиатранспорте больным ХТЭЛГ с ФК III-IV при парциальном давлении O₂ в артериальной крови менее 8кПа (60 мм рт. ст.) необходимо проводить дополнительную кислородотерапию. Скорость 2 л/мин. достаточна для повышения давления кислорода до уровня, соответствующего уровню моря. Всем пациентам, совершающим авиаперелеты в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы, данные о местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контактную информацию.

Психологическая поддержка и помощь

Информация о тяжести заболевания, полученная больными из немедицинских источников, приводит к повышенной тревоге или депрессии, что существенно снижает качество жизни таких пациентов. Часто диагноз становится причиной социальной изоляции, поэтому мотивация больных участвовать в сообществах больных крайне важна для повышения уверенности в себе, улучшения настроения и общего состояния. Для адаптации пациентов в жизни и обществе, понимания своей болезни показана помощь психолога или психиатра, а также поддержка других пациентов и их близких.

Профилактика инфекционных заболеваний

Возникновение пневмонии усугубляет течение заболевания, всегда требует проведения быстрой диагностики и немедленного начала эффективного лечения. Следует рекомендовать пациентам вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции.

Хирургическая помощь

Предпочтительным видом анестезиологического пособия является местная, проводниковая или эпидуральная анестезия, которая переносится лучше, чем общая анестезия. Необходимо заблаговременно осуществлять перевод больных с пероральной антикоагулянтной терапии на подкожное или внутривенное введение препаратов. Хирургические вмешательства связаны с повышенным риском, особенно при ФК IV, а также в случае тотальной или абдоминальной операции. В периоперационном периоде обязательно проводится терапия гепарином.

Контроль уровня гемоглобина

Пациенты крайне чувствительны к снижению уровня гемоглобина в крови, поэтому даже невыраженная анемия требует быстрого эффективного лечения. Гемозксфузии больным ХТЭЛГ не показаны.

6.2. Оперативное лечение: легочная тромбэндартерэктомия

С начала 60-х годов XX века для лечения ХТЭЛГ применяют операцию двусторонней тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) из легочной артерии, или легочной эндартерэктомии. Эта операция стала стандартом лечения заболевания и, как показали данные регистра ХТЭЛГ, является залогом благоприятного прогноза. После успешного оперативного лечения у большинства больных удается значительно снизить ЛСС и уменьшить риск развития декомпенсации ПЖ. ТЭЭ является методом выбора при лечении ХТЭЛГ.

6.2.1. Показания и противопоказания

Абсолютными показаниями к оперативному вмешательству являются:

- Верифицированный диагноз ХТЭЛГ.
- Доказанный тромбозмболический генез ЛГ при соответствующих изменениях легочных артерий.
- ЛСС >300 дин/см/с-5, при этом ДЛАСр. >25 мм рт. ст. (при физической нагрузке >30-35 мм рт. ст.

В клиниках экспертного уровня ТЭЭ выполняются при более низких показателях ЛСС (ЛГ при нагрузке, больной не удовлетворен качеством жизни), когда верифицированный диагноз ХТЭЛГ и доказанный тромбозмболический генез ЛГ рассматриваются в качестве относительного показания.

Противопоказания:

• *Недоступное операции поражение легочных артерий* – наиболее значимое, частое противопоказание к операции, поскольку обуславливает высокий риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде. Может быть установлено только в экспертном центре, имеющем опыт операций ТЭЭ. Степень доступности поражения должна определяться хирургом, исходя из опыта клиники.

• *Тяжелая дисфункция правого желудочка* может стать причиной критической сердечной недостаточности после операции, особенно при резидуальной ЛГ. На высокий риск указывают размеры ПЖ, трикуспидальная регургитация 3-4 ст., скорость и амплитуда движения кольца трикуспидального клапана, высокий уровень BNP, анасарка, асцит, гидроторакс. Пока не разработаны критерии оценки периоперационного риска, основанные на функции ПЖ. Считается, что даже при выраженной дисфункции ПЖ выполнение операции возможно, и в таких случаях следует ориентироваться на ЛСС.

• *Заболевания легочной ткани* – интерстициальные и обструктивные заболевания легочной ткани тяжелой и средней степени тяжести (альвеолиты, интерстициальные пневмонии, ХОБЛ, бронхиальная астма), сопровождающиеся выраженными изменениями вентиляционных показателей – способствуют нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения в послеоперационном периоде.

• *Риск развития посткапиллярной легочной гипертензии в послеоперационном периоде* имеется при некорректируемой

патологии левых отделов сердца, редко – при обструкции легочных вен.

• *Риск развития полиорганной недостаточности* – тяжелая дисфункция печени, почечная недостаточность, сопровождающиеся изменениями биохимических показателей.

• *Риск кровотечения в послеоперационном периоде.* Больной должен получать лечебные дозы антикоагулянтов сразу после операции и далее в течение всей жизни. Кровохаркание, язвы желудочно-кишечного тракта, дисфункция печени, тромбоцитопения, антифосфолипидный синдром могут стать причиной жизнеугрожающего кровотечения после операции

• *Другие противопоказания к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом* – острые расстройства коронарного и мозгового кровообращения, выраженные стенотические изменения брахиоцефальных артерий, острые расстройства коагуляции и другие тяжелые заболевания.

Основными факторами, влияющими на прогноз после операции ТЭЭ являются: ФК, степень резидуальной ЛГ, риск повторной ТЭЛА. Зарубежные регистры позволили установить, что 40% больных ХТЭЛГ являются неоперабельными в силу наличия противопоказаний, дистального поражения легочного сосудистого русла или тяжести гемодинамических нарушений. Ведущей клиникой по хирургическому лечению ХТЭЛГ (г. Сан-Диего, США) была разработана хирургическая классификация заболевания с выделением по анатомическому принципу 4 групп (табл. 10).

Таблица 10. Хирургическая классификация тромботических поражений при ХТЭЛГ

Тип	Характер поражения
I	Свежие тромбы в основных и долевыми ветвях ЛА на фоне уже имеющегося фиброза интимы
II	Утолщения и фиброз интимы проксимальнее места отхождения сегментарных ветвей
III	Поражение исключительно сегментарных ветвей
IV	Дистальная артериолярная васкулопатия без визуальных признаков тромбозмболического поражения

Пожилой возраст пациента не является противопоказанием к операции. Высокие показатели ЛСС и выраженная дисфункция правого желудочка также не являются противопоказаниями к выполнению легочной ТЭЭ при явном проксимальном поражении легочных артерий.

Следует подчеркнуть, что по мере накопления клиникой опыта в лечении больных ХТЭЛГ возможно постепенное сужение круга противопоказаний к операции. Эффективное устранение стенотических изменений легочных артерий и хорошие показатели циркуляции после операции ТЭЭ обычно являются гарантами гладкого послеоперационного периода.

6.2.2. Подготовка к операции

Несмотря на отсутствие единого мнения, процедура имплантации кава-фильтра перед операцией не является общепризнанной.

Перед операцией большинство больных с ХТЭЛГ достаточно длительно получают вазодилататоры и диуретики. Следует стремиться к уменьшению проявлений застойной сердечной

недостаточности, почечной и печеночной дисфункции. При признаках выраженной дисфункции ПЖ возможно проведение курса ЛАГ-специфической терапии (риоцигуат, силденафил, бозентан) в течение 1-3 месяцев (см. раздел 6.3.2. Специфическая терапия). Лечение антикоагулянтами пациенты должны получать вплоть до момента операции. С этой целью больного переводят на лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами.

6.2.3. Оснащение операционной

Проведение операции ТЭЭ требует от бригады врачей опыта проведения торакальных и сердечно-сосудистых операций. Необходимы средства инвазивного мониторингирования давления в полостях сердца и гемодинамики. Для оценки состояния сердца применяется чреспищеводная ЭхоКГ. В распоряжении бригады должны быть системы для бронхоскопии, бронхоокклюзии, для подачи оксида азота и ингаляции простаноидов. Рекомендуется иметь в распоряжении систему для проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и специалистов по работе с ней.

6.2.4. Оперативное вмешательство

Классический вариант операции ТЭЭ из легочных артерий проводится с использованием искусственного кровообращения в условиях глубокой гипотермии и кардиopleгии. Для наиболее полного удаления тромботического материала применяются периоды полной остановки кровообращения, не превышающие общепринятые лимиты безопасности. Операции проводятся из срединной стернотомии. Подключается аппарат искусственного кровообращения по схеме полые вены—восходящая аорта и начинается охлаждение больного. Доступ к левой ЛА обычно осуществляется от основного ствола, к правой ЛА – в промежутке между верхней полостной и восходящей аортой. Во избежание перегрузки полостей давлением дренируется полость левого желудочка и ЛА. Для остановки сердца применяется кардиopleгический раствор.

Практически во всех случаях операция проводится в варианте двусторонней эндартерэктомии. Проведение операций в другом формате и условиях может сопровождаться высоким количеством осложнений или быть низкоэффективным. Основным принципом операции является удаление старого тромботического материала вместе с интимо-медialным слоем. Эта методика позволяет выполнить наиболее полное устранение обструктивных изменений в артериях. Эффективность удаления тромботического материала зависит как от степени квалификации оперирующей бригады, так и от особенностей материала. Оценка таких параметров как плотность интимы легочных артерий, толщина фиброзного слоя и его способность к отделению не может быть проведена до операции, что не позволяет точно оценить эффект и риски оперативного лечения.

При интенсивном поступлении крови из дистальных отделов легочного русла, может быть использована остановка искусственного кровообращения, продолжительность которой определяется степенью гипотермии. При этом хирург получает возможность завершить эндартерэктомию в условиях сухого поля. С контралатеральной стороны вмешательство проводится аналогичным образом.

При необходимости возможно выполнение дополнитель-

ных вмешательств на сердце – ушивание открытого овального окна или ДМПП, коронарное шунтирование, пластика трикуспидального клапана и др. Относительная трикуспидальная регургитация в большинстве случаев коррекции не требует и уменьшается по мере уменьшения объема ПЖ. При подозрении на резидуальную ЛГ с профилактической целью вводят легочные вазодилататоры. После окончания искусственного кровообращения проводится расчет показателей гемодинамики. При сниженном СВ показано введение легочных вазодилататоров (простаноиды и окись азота) и адреномиметиков. Для нормализации сниженного периферического сосудистого сопротивления и увеличения наполнения ПЖ нередко требуется продленная инфузия вазопрессоров.

6.2.5. Послеоперационный период и возможные осложнения

Ранний послеоперационный период характеризуется повышенным ЛСС и признаками низкого наполнения левого желудочка. Это вызвано тем, что у большинства больных в результате ИК возникает обратимое повреждение микрососудистого русла, которое при нормальном течении имеет тенденцию к постепенному разрешению в ближайшие 12-24 ч. После снижения ЛСС возникает резкое снижение постнагрузки ПЖ, которое при недостаточной волюмической поддержке может привести к синдрому малого выброса. В раннем послеоперационном периоде необходимо начать терапию прямыми антикоагулянтами под соответствующим лабораторным контролем. Особое внимание уделяется больным с АФС-синдромом, у которых показатели АВС и АЧТВ могут давать ложно завышенные результаты.

Снижение ЛСС через 10-12 ч после операции ниже 300 дин/см/с-5 обычно свидетельствует о хорошем прогнозе и возможности экстубации пациента. При сохранении признаков повышенного ЛСС более 400-500 дин/см/с-5 может потребоваться более длительный восстановительный период. Показана длительная седативная терапия и щадящие методы искусственной вентиляции. Через несколько суток происходит адаптация легочного капиллярного русла к новым условиям и риск реперфузионного повреждения уменьшается. В этот период 1-2 раза в сутки следует проводить рентгенографию легких. Появление инфильтративных теней на рентгенограмме должно насторожить врачей из-за высокого риска развития труднообратимых изменений легочной ткани и, как следствие, поддержания порочного круга: реперфузионный отек – прирост ЛСС – повышение ДЛА – реперфузионный отек. Крайняя степень выраженности реперфузионного повреждения сопровождается тяжелой гипоксемией, резидуальной ЛГ, снижением СВ. В таких ситуациях единственным средством поддержания нормальной оксигенации и гемодинамики может стать экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

Легочное кровотечение относится к наиболее опасным осложнениям операции и обычно возникает сразу после восстановления кровотока в легочных артериях. Основной причиной является локальная перфорация ЛА или диффузное пропотевание крови через истонченную стенку сосуда. Для остановки такого кровотечения применяют эндобронхиальную окклюзию, прямое лигирование сосуда, резекцию соответствующих сегментов легкого и разгрузку легочного русла при помощи вено-артериального ЭКМО. Однако даже при приме-

нении всех современных методов, летальность при легочном кровотечении может достигать 50%. Послеоперационный период может осложниться развитием правожелудочковой недостаточности. При развитии этого осложнения нормальные показатели ДЛА могут дезориентировать врача. Поэтому необходим строгий контроль не только показателей давления в полостях сердца, но и СВ. Лечение правожелудочковой недостаточности проводится согласно общепринятым рекомендациям. Наиболее эффективен в таких случаях оксид азота, который обычно приходится сочетать с кардиотоническими и вазотоническими препаратами.

При недостаточной эффективности антикоагулянтов может развиваться тромбоз или тромбоземболия легочных артерий. Диагноз этого состояния труден и может быть поставлен только после проведения КТ-ангиопульмонографии. При крайней степени выраженности тромбоза может потребоваться оперативное извлечение тромбов или тромболитическая терапия.

Пневмоторакс, ателектазы, пневмонии и другие острые заболевания легочной паренхимы радикальным образом могут отражаться на течении послеоперационного периода, поэтому врачебная бригада должна быть в состоянии максимально быстро, а иногда и с некоторым опережением, принимать необходимые меры по профилактике и лечению подобных осложнений.

Применение длительного искусственного кровообращения и остановки циркуляции потенциально опасно развитием органной дисфункции. Среди таких осложнений наиболее значимы поражения ЦНС. Однако при соблюдении всех принципов проведения операций с остановкой ИК, риск подобных осложнений невелик и составляет около 1-2%.

Восстановление больных после операции легочной ТЭЭ требует длительного времени. Считается, что эффект операции достигается лишь к 3-6 мес. послеоперационного периода. ДЛА может снижаться в течение полугода после операции, что связано с обратным ремоделированием сердца и легочных сосудов, что возможно оценить с помощью ЭхоКГ. Уменьшение правых отделов сердца, купирование трикуспидальной недостаточности и одновременная нормализация левых отделов свидетельствуют о хорошем объемном кровотоке в легких. Контрольная КПОС для определения дальнейшей стратегии ведения больного показана через 6-12 мес. после ТЭЭ. Однако при хорошей переносимости умеренных и интенсивных физических нагрузок достаточным является неинвазивный контроль (Т6МХ, ЭКГ, ВНР, ЭхоКГ, МРТ или КТ-ангиопульмонографии).

6.2.6. Отдаленные результаты операции ТЭЭ

Госпитальная летальность при проведении ТЭЭ по данным экспертных центров составила 1-5%. Показатели зависят от опыта центра. Выживаемость пациентов к 10-му году после операции ТЭЭ, по данным разных авторов, составляет 75-85% и, в дальнейшем, существенно не отличается от популяционных показателей. Как и в отношении ранних результатов, основными факторами, влияющими на отдаленный прогноз, являются тяжесть остаточной ЛГ, ФК сердечной недостаточности и риск повторных тромбоземболических событий.

6.3. Лекарственная терапия

Следует выделить два раздела лекарственной терапии у больных ЛГ: поддерживающая терапия (оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая антагонисты кальция, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, стимуляторы гуанилатциклазы (табл. 11).

6.3.1. Поддерживающая терапия

Оральные антикоагулянты составляют основу медикаментозной терапии, назначаются пожизненно, в том числе у оперированных пациентов. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин. Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы. При назначении варфарина целевыми уровнями международного нормализованного отношения (МНО) являются 2,5-3,5.

Таблица 11. Лекарственная терапия при ХТЭЛГ

поддерживающая	специфическая терапия
• Оральные антикоагулянты • Диуретики • Сердечные гликозиды • Оксигенотерапия	• Антагонисты кальция • Простаноиды • Антагонисты рецепторов эндотелина • Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 • Стимуляторы гуанилатциклазы

Больным с ХТЭЛГ, в том числе после ТЭЭ, должна назначаться терапия лечебными дозами антикоагулянтов пожизненно.

Предпочтительно назначение не прямых антикоагулянтов (варфарин с достижением целевого МНО – 3,0 (2,5-3,5). Эффективность других препаратов не доказана или находится в процессе исследования.

В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с ЛГ с нестабильным МНО, повышенным риском кровотечений или плохой переносимостью препарата, рекомендовано использовать низкомолекулярные гепарины. Наиболее доступными низкомолекулярными гепаринами являются надропарин 15000 UAXaIC 2 раза в сутки и эноксапарин 1 мг/кг веса 2 раза в сутки.

Диуретики рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации ПЖ, позволяют улучшить клиническое состояние больных. Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения артериального давления. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20-120 мг/сутки, этакриновая кислота 50-100 мг/сутки, торасемид 5-20 мг/сутки. Целесообразно присоединение антагонистов альдостерона: верошпирон 25-150 мг, эплеренон 25-50 мг. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек.

Оксигенотерапия рекомендуется всем больным при наличии значительной десатурации в покое – SaO₂ <90%. Оксигенотерапия также рекомендуется больным с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких на протяжении не менее 15 часов в сутки. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке.

Сердечные гликозиды и инотропные препараты

Снижение сократительной способности ПЖ является одним из важнейших механизмов прогрессирования сердечной недостаточности у больных с ХТЭЛГ. Назначение дигоксина 0,25 мг/сутки рекомендуется для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях. Добутамин назначается в терминальной стадии заболевания и, в ряде случаев, позволяет достичь стабилизации состояния.

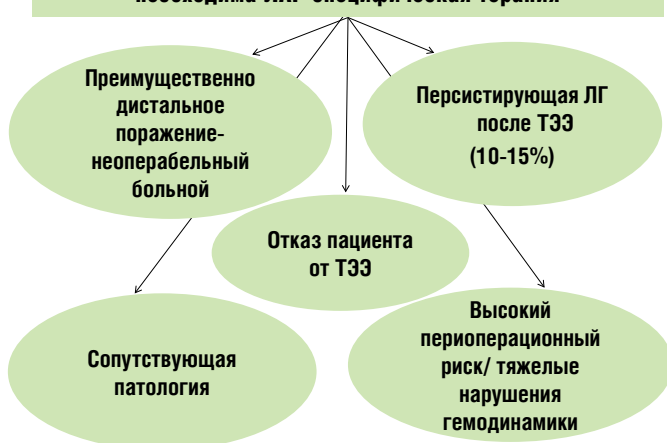
6.3.2. Специфическая терапия

Применение постоянной ЛАГ-специфической терапии требуется в 3-х группах больных с ХТЭЛГ:

1. Больные с ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции (неоперабельная форма) (рис. 4).
2. Больные, перенесшие операцию тромбэндартерэктомии, но имеющие остаточную ЛГ (резидуальная/ персистирующая форма).
3. Больные с ХТЭЛГ, отказавшиеся от предложенного оперативного лечения.

Теоретическая база в пользу применения ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ основывается на физиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этих форм ЛГ. Помимо обструкции проксимального русла морфологическая картина ХТЭЛГ характеризуется поражением микрососудистого русла легких, что служит обоснованием для применения препаратов, используемых для лечения ЛАГ. Так, при анализе гистологической картины дистальных легочных артерий у больных ХТЭЛГ в неокклюзированных областях могут развиваться неотличимые от ЛАГ проявления легочной артериопатии, в том числе плексиформные поражения. Как при ЛАГ, у больных ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 в плазме крови, нарушения в системе тромбоксан/ простациклин, нарушение продукции оксида азота, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания.

Рисунок 4. Категории пациентов ХТЭЛГ, которым необходима ЛАГ-специфическая терапия



Современные ЛАГ-специфические препараты обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом дополнительных свойств – цитопротективных, антипролиферативных, антиагрегационных и т.д. Они воздействуют на мишени патогенеза заболевания – избыточную активацию системы эндотелина (антагонисты рецепторов эндотелина), дефицит эндогенного простациклина (аналоги простациклина – про-

станоиды) и оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, стимуляторы гуанилатциклазы). Патогенетическая терапия направлена на улучшение и стабилизацию клинического состояния, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, позитивную динамику качества жизни больных, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза больных. Однако у больных с ХТЭЛГ имеется очевидный дефицит доказательной базы. За последние 10 лет было проведено несколько пилотных и рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые продемонстрировали возможность различных ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ХТЭЛГ в плане улучшения толерантности к физическим нагрузкам и гемодинамических параметров.

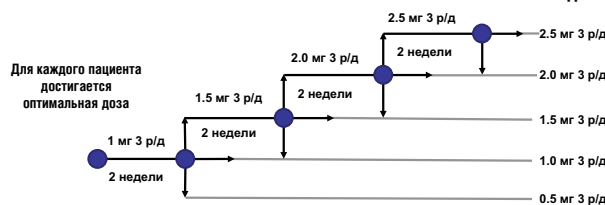
Стимуляторы гуанилатциклазы

Риоцигуат – представитель нового класса лекарственных препаратов, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы. Препарат имеет двойной механизм действия, так как, с одной стороны, он напрямую, независимо от эндогенного оксида азота, стимулирует растворимую гуанилатциклазу, с другой стороны – повышает чувствительность растворимой гуанилатциклазы к эндогенному NO. За счет повышения уровня цГМФ риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферативного, воспалительного и фиброзного эффектов, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ. В РКИ фазы II риоцигуат у больных с ХТЭЛГ вызывал достоверное снижение ЛСС к 12 неделе терапии, а также значительный прирост дистанции в Т6МХ.

Рисунок 5. Схема титрации риоцигуата

– Индивидуальная титрация препарата путем изменения дозы каждые 2 недели на основании результатов измерения АД до приема первой утренней дозы:

- ≥ 95 мм рт. ст.: повышение дозы
- 90–94 мм рт. ст.: сохранение дозы без изменения
- <90 мм рт. ст. при отсутствии симптомов гипотензии: уменьшение дозы
- <90 мм рт. ст. при наличии симптомов гипотензии: прекращение лечения на 24 часа и возобновление с минимальной дозы 0,5 мг



РКИ фазы III CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Trial – 1) стало первым исследованием по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ, в котором были получены убедительные позитивные результаты. 261 пациент с неоперабельной формой ХТЭЛГ или персистирующей (резидуальной) ЛГ после ТЭЭ (27% больных), ранее не получавших ЛАГ-специфические препараты, были рандомизированы для получения риоцигуата или плацебо в соотношении 2:1.

Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг три раза в сутки. Каждые 2 недели в зависимости от уровня АД и симптоматики осуществлялась титрация дозы до максимальной – 2,5 мг X 3 раза в сутки. Алгоритм титрации представлен на рисунке 5. В исследовании максимальная разовая доза риоцигуата 2,5 мг была достигнута у 77% больных. К 16 неделе лечения риоцигуат обеспечивал прирост дистанции в Т6МХ на 46 м по

сравнению с плацебо (первичная конечная точка) ($p < 0.001$). Причем улучшение результатов Т6МХ было достоверным как в группе неоперабельных больных (+54 м), так и при резидуальных формах заболевания (+27 м). При изучении вторичных конечных точек позитивные, высокодостоверные результаты были получены при оценке динамики гемодинамических показателей (ЛСС, ДЛАСр., СИ), мозгового На-уретического пептида, ФК, индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни. Не было отмечено достоверных различий между группами по влиянию на время до развития клинического ухудшения.

В открытом исследовании CHEST-2 при оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата данные 2-х летнего наблюдения за больными, получавшими риоцигуат, доказали стабильный положительный эффект терапии: у 86% пациентов не отмечалось признаков клинического ухудшения, выживаемость пациентов составила 96%. Наиболее частыми побочными эффектами были диспепсия, головокружение, головная боль.

С учетом результатов РКИ CHEST-1/2 риоцигуат следует рассматривать в качестве препарата первого выбора у больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ. С 2014 г. риоцигуат одобрен в нашей стране для лечения не только ЛАГ, но и при неоперабельных и резидуальных формах ХТЭЛГ.

Простаноиды – перспективная группы препаратов, которые помимо вазодилатирующего эффекта обладают антиагрегационным, противовоспалительным, антипролиферативным действием. Простациклин (простагландин I₂) – мощный эндогенный вазодилататор с антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. У больных с ХТЭЛГ показано нарушение продукции простациклина, о чем свидетельствует снижение экспрессии простациклинсинтазы в легочных артериях и уменьшение синтеза простациклина.

Илопрост – химически стабильный аналог простациклина, единственный зарегистрированный в нашей стране препарат в ингаляционной форме, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ. Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции.

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 эффективность илопроста оценивалась у 203 больных с ЛАГ различной этиологии, 57 из них имели ХТЭЛГ (неоперабельные формы). Повторные ингаляции в течение дня проводились 6-9 раз по 2,5-5 мкг на ингаляцию (в среднем до 45 мкг в сутки). Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, достоверно снижал ЛСС и частоту клинических событий. При использовании УЗ-небулайзеров длительность ингаляции составляет 5-10 мин. Илопрост отличается хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы и боли в челюсти.

С 2010 г. ингаляционный илопрост одобрен для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ в нашей стране. В настоящее время ингаляционный илопрост является препаратом 2-й линии для постоянного лечения пациентов с ХТЭЛГ при наличии неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной формы после проведенной ТЭЭ. Препарат

рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии. Ингаляционный илопрост рекомендуется для применения в раннем послеоперационном периоде: при сохранении резидуальной ЛГ (ЛСС > 500 дин/с/см⁻⁵) целесообразно назначение по схеме: 2 мл (1 ампула, 10 мкг) каждые 2-3 часа через контур ИВЛ – до 9 ингаляций в сутки.

Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ)

Эндотелин-1 (ЭТ-1) – пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощным вазоконстрикторным и митогенным свойствами в отношении гладкомышечных клеток. Эффекты ЭТ-1 реализуются за счет воздействия на два типа рецепторов – типа А (ЭТА), локализующихся на гладкомышечных клетках и типа В (ЭТВ), локализующихся на эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов гладкомышечных клеток оказывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции оксида азота и освобождению простациклина. Активация системы эндотелина у больных ЛГ является обоснованием для использования антагонистов рецепторов к эндотелину, блокирующих ЭТА-рецепторы или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ.

Бозентан – первый препарат из класса АРЭ неселективного действия, блокирующий оба типа рецепторов. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension) изучалась безопасность и эффективность бозентана у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. У 157 больных с неоперабельной ХТЭЛГ терапия бозентаном в течение 16 недель по сравнению с плацебо приводила к улучшению таких показателей легочной гемодинамики как ЛСС и сердечный индекс. При этом влияние препарата на дистанцию в Т6МХ (+2 м) оказалось недостоверным. ФК и время до развития клинического ухудшения в результате терапии бозентаном по сравнению с плацебо существенно не менялись. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных, дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом гепатотоксического эффекта бозентана является дозозависимая конкуренция с переносчиком желчных кислот, что приводит к их задержке в гепатоцитах. Терапия бозентаном требует ежемесячного контроля уровня трансаминаз в крови.

Рекомендуется назначение препарата в стартовой дозе 62,5 мг дважды в сутки с последующим увеличением дозы до 125 мг два раза в день под тщательным ежемесячным контролем ферментов печени. Бозентан может вызывать развитие анемии, что требует контроля уровней гемоглобина и гематокрита крови, а также задержку жидкости с появлением периферических отеков. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта.

Амбризентан – несульфонамидный АРЭ, производное пропаноевой кислоты, селективный антагонист рецепторов эндотелина типа А. В настоящее время препарат изучается в РКИ у больных ХТЭЛГ.

АРЭ (бозентан, амбризентан) являются препаратами для лечения ХТЭЛГ 3-й линии:

- Бозентан 62,5 мг х 2 раза (стартовая дозировка), рекомендуется повышение дозы до 125 мг х 2 раза в сутки через 4 недели под контролем уровня трансаминаз.
- Амбризентан 5-10 мг 1 раз в сутки.

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Силденафил – мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) обладают антипролиферативным эффектом. В нашей стране с 2011 г. для лечения больных ЛГ одобрен силденафил. К настоящему времени накоплены данные, демонстрирующие его хорошую переносимость и эффективность у больных с ЛГ различной этиологии. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛГ, ЛГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, при ХТЭЛГ в разовых дозах 25–75 мг 2–3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Описаны редкие побочные эффекты препарата – головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия.

В РКИ SUPER-1 включались только больные с ЛАГ (n=278), которые получали силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, что приводило к улучшению клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Одобренная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при применении дозы 80 мг 3 раза в сутки.

В единственном РКИ у 19 больных с ХТЭЛГ при 12-недельном назначении силденафил по сравнению с плацебо приводил к достоверному снижению ЛСС и улучшению ФК, без существенного различия в динамике дистанции в Т6МХ. В настоящее время при ХТЭЛГ возможно назначение силденафила off-label.

Антагонисты кальция могут назначаться больным с ХТЭЛГ в редких случаях при положительной ОФП по данным КПОС, что указывает на присутствие вазоспастического компонента. Препаратами выбора являются дигидропиридиновые производные или дилтиазем (при склонности к тахокардии). Однако эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при ХТЭЛГ не доказана. В качестве дополнительной терапии этот класс препаратов востребован при сопутствующей АГ или ИБС.

6.4. Баллонная ангиопластика легочных артерий

Развитие эндоваскулярных технологий направлено на разработку альтернативной методики лечения неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. Баллонная ангиопластика может рассматриваться у ряда пациентов с ХТЭЛГ в случае невозможности оперативного лечения или резидуальной ЛГ после операции легочной ТЭЭ, хотя надежная доказательная база пока отсутствует. Тем не менее, в рекомендациях, принятых Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2015 году, ангиопластика при дистальном типе поражения легочных артерий вошла в структуру алгоритма лечения ХТЭЛГ с уровнем доказательности IIb.

Баллонная ангиопластика ЛА при ХТЭЛГ представляет собой сложное многоэтапное вмешательство, требующее специальной подготовки бригады. Фиброзирующее поражение множества сегментарных ветвей, распространение поражения до уровня субсегментарных артерий, высокое давление в легочной артерии затрудняют выполнение вмешательства и могут приводить к развитию различных осложнений. К этому следует добавить трудности катетеризации дистальных вет-

вей ЛА и опасности введения больших объемов контрастного вещества. Требуется тщательная подготовка больного к процедуре, в том числе медикаментозная, а во время вмешательства должен постоянно присутствовать анестезиолог или специалист по интенсивной терапии.

К настоящему времени в ряде стран, включая Россию, накоплен определенный позитивный опыт, демонстрирующий улучшение функционального и гемодинамического статуса у пациентов с дистальной формой заболевания. У большинства больных удается снизить ДЛА и ЛСС, снизить уровень NT-proBNP. В среднем, для достижения позитивных результатов требуется проведение двух и более сессий с перерывами 14–21 дней.

Основной проблемой, как и при операциях ТЭЭ, является реперфузионный отек легких. По данным японских авторов, частота тяжелого реперфузионного отека, требующего применения методов вспомогательной или полной искусственной вентиляции легких, составила 6%. Факторами риска реперфузионного повреждения при ангиопластике являются: степень повышения ДЛА и ЛСС, большое количество открытых в результате одной процедуры сосудов (больше 2-х сегментарных артерий), первая выполненная у пациента процедура. Методами профилактики реперфузионного повреждения легких являются: поэтапное баллонирование пораженной артерии 2-мя или 3-мя баллонами, начиная с баллона минимального диаметра, до баллона, соответствующего референсному диаметру артерии. Форсированный диурез после вмешательства, использование СРАР-терапии и горизонтальное нахождение больного на контралатеральной стороне (на боку) в течение 12-и часов после вмешательства. В ряде случаев может потребоваться поддержка ЭКМО. Редким, но достаточно опасным осложнением процедуры является кровохаркание, развивающееся вследствие перфорации артерии проводником. В случае невозможности купирования осложнения введением протамина сульфата, предпринимается эндоваскулярное окклюзирование поврежденной артерии, которое в большинстве случаев купирует состояние.

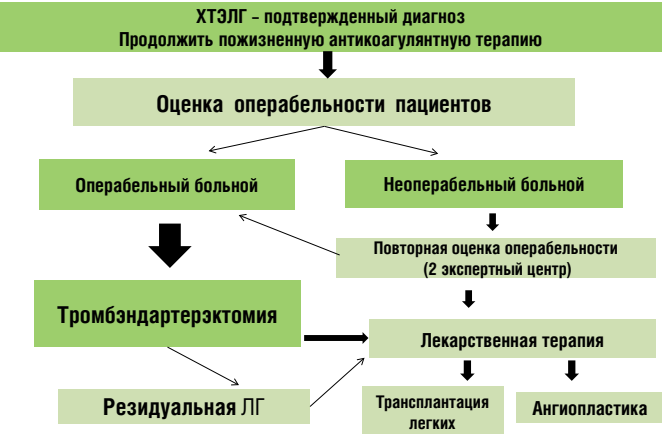
6.5. Трансплантация легких/комплекса сердце-легкие

Трансплантация легкого/легких или комплекса сердце-легкие может рассматриваться в качестве возможного варианта лечения у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или с тяжелой резидуальной ЛГ. С трансплантацией связаны такие проблемы, как дефицит донорских органов, пожизненное применение иммуносупрессантов, хронические инфекции. Риск осложнений значительно выше у пациентов, которым была проведена ТЭЭ с развитием резидуальной ЛГ. В лист ожидания не включаются пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года при функциональном классе III–IV с недавно развившимся ухудшением в виде тяжелой одышки или гемодинамической нестабильности. Общий уровень смертности после трансплантации у пациентов с ХТЭЛГ составляет около 20%, независимо от типа трансплантации (односторонняя, билатеральная или комбинация [сердце-легкие] с 5-летней выживаемостью – примерно 50%.

6.6. Алгоритм ведения пациентов

- После установления диагноза ХТЭЛГ начальные мероприятия связаны с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии.
- Пациенты с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ должны пожизненно получать антикоагулянты (рис. 6). Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин с достижением целевого МНО 2,5-3,5.
- Решение о выборе лечебной тактики у пациентов с ХТЭЛГ должно приниматься в Экспертном центре по проблеме ХТЭЛГ в результате междисциплинарного консилиума, включающего терапевтов, рентгенологов, хирургов, обладающих достаточным опытом оперативного лечения ХТЭЛГ (табл. 13).
- Легочная тромбэндартерэктомия показана всем пациентам с ХТЭЛГ, которые оцениваются в экспертном центре как операбельные.

Рисунок 6. Тактика ведения больных с ХТЭЛГ



- В случае признания пациента неоперабельным требуется повторная оценка операбельности во 2-ом экспертном центре.

- ЛАГ-специфическая терапия может быть назначена в Экспертном центре по проблеме ЛГ после проведения соответствующих диагностических процедур.
- Предоперационная подготовка больного может включать назначение ЛАГ-специфической терапии сроком до 2 мес.
- Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде по усмотрению оперирующей бригады профилактически могут быть назначены ЛАГ-специфические препараты с парентеральным и ингаляционным путем введения. При наличии признаков резидуальной ЛГ может быть назначена постоянная ЛАГ-специфическая терапия.
- После операции ТЭЭ пациенты должны получать терапию лечебными дозами антикоагулянтов пожизненно. Предпочтительно назначение непрямых антикоагулянтов с целевым МНО 2,5-3,5. Эффективность других антикоагулянтов не доказана или находится в процессе исследования.
- Через 6-12 мес. после операции ТЭЭ все пациенты должны быть оценены на предмет резидуальной легочной гипертензии с использованием, при необходимости, инвазивных методов.
- Препаратом первого выбора для лечения больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ является стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат.
- Ингаляционный илопрост, как средство 2-й линии, можно рекомендовать в виде моно- и комбинированной терапии. АРЭ и силденафил рассматриваются в качестве лекарственных препаратов 3-й линии.
- Через 6 месяцев после назначения препарата целесообразно оценить его эффективность и принять решение о необходимости продолжения лечения.
- Баллонная ангиопластика может рассматриваться у ряда пациентов с ХТЭЛГ в случае невозможности оперативного лечения или резидуальной ЛГ после операции легочной ТЭЭ.
- Трансплантация легкого/ легких или комплекса сердце-легкие показана больным с ХТЭЛГ при неадекватном клиническом эффекте всех доступных методов лечения и должна проводиться только в экспертных центрах.

Таблица 13. Рекомендации по лечению пациентов с ХТЭЛГ

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Всем пациентам с ХТЭЛГ рекомендована пожизненная антикоагулянтная терапия.	I	C
Оценка операбельности и выбор тактики лечения у всех пациентов с ХТЭЛГ должны проводиться в Экспертных центрах консилиумом врачей.	I	C
Оценка операбельности и определение других стратегий лечения должны проводиться у всех пациентов с ХТЭЛГ мультидисциплинарной командой экспертов.	I	C
Легочная ТЭЭ в условиях глубокой гипотермии с остановкой кровообращения рекомендована для лечения пациентов с ХТЭЛГ.	I	C
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с симптомами ХТЭЛГ в случае неоперабельной формы по заключению экспертной комиссии, включающей, как минимум, одного опытного хирурга, или при персистирующей/ резидуальной ХТЭЛГ после легочной ТЭЭ.	I	B
ЛАГ-специфические препараты могут быть назначены для лечения пациентов с симптомами ХТЭЛГ в случае невозможности проведения операции ТЭЭ вследствие наличия неоперабельной формы заболевания по оценке команды хирургов, включающей, как минимум, одного опытного хирурга с опытом проведения ТЭЭ или при резидуальной ЛГ после легочной ТЭЭ.	IIIb	B
Баллонная ангиопластика ЛА может быть рассмотрена для пациентов с ХТЭЛГ в случае неоперабельности или резидуальной форме ЛГ после ТЭЭ.	IIb	C

ГЛАВА 7. ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСПЕРТНОМУ ЦЕНТРУ ПО ПРОБЛЕМЕ ХТЭЛГ

Для оптимизации медицинской помощи больным с ХТЭЛГ и другими формами ЛГ в нашей стране целесообразно формирование структуры экспертных центров. В соответствии с международными рекомендациями экспертным может считаться центр, в котором наблюдаются 50 и более больных с ЛАГ или ХТЭЛГ, ежемесячно выявляется не менее 2 новых случаев ЛАГ или ХТЭЛГ. Экспертным по проблеме хирургии ХТЭЛГ является центр, выполняющий ≥ 20 операций ТЭЭ в год с уровнем смертности $< 10\%$.

Экспертный центр должен:

1. Располагать высококвалифицированным персоналом:

- как минимум, два консультанта (кардиологи и/или пульмонологи) (специализация в области ЛГ);
- врач-радиолог (эксперт в области ЛГ);
- врач-кардиолог со специализацией ЭхоКГ;
- специалист по психологической помощи и социальной адаптации пациентов;
- обмен информацией (телефон, интернет).

2. Иметь в распоряжении рентген-эндоваскулярную лабораторию с возможностью проведения катетеризации и ангиопульмонографии, отделение интенсивной терапии, диагностическую службу (ЭхоКГ, КТ, радионуклидная лаборатория, нагрузочные пробы, оценка легочной функции).

3. Располагать установленными связями с другими диагностическими и лечебными службами:

- генетическая лаборатория;
- ревматологический центр;
- центр планирования семьи;
- хирургический стационар (тромбэндартерэктомия, трансплантация).

4. Осуществлять анализ клинических исходов (в том числе анализ выживаемости больных).

5. Участвовать в клинических исследованиях в области ЛАГ, включая фазы II и III.

6. Осуществлять образовательные программы.

7. Взаимодействовать с ассоциациями пациентов.

По мере накопления опыта хирургического лечения ХТЭЛГ улучшаются результаты операций. Достижение послеоперационной смертности $< 10\%$ возможно при интенсивном образовательном процессе и постоянном обучении на базе ведущих опытных центров. Влияние опыта оперативного лечения и количества хирургических вмешательств на результаты ТЭЭ было подтверждено в международном регистре ХТЭЛГ: летальность в центрах с проведением < 10 ТЭЭ в год достигала 7,4%, в то время как смертность в экспертных центрах, выполняющих > 50 операций в год, составила 3,5%.

Код по МКБ 10

I26 Легочная эмболия