

# Современные подходы к диагностике и лечению хронической постэмболической легочной гипертензии

О.Я. Бабак, Е.О. Крахмалова

*Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** легочная гипертензия, постэмболическая, хроническая, диагностика, лечение

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ) – грозное и прогностически неблагоприятное осложнение тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Как известно, острая сердечно-сосудистая недостаточность и смерть развиваются в 20–40 % случаев в течение первого часа с момента возникновения острой ТЭЛА. У выживших пациентов вследствие активации местного фибринолиза, а также под влиянием фибринолитической и антикоагулянтной терапии происходит полное рассасывание образовавшихся тромбов и восстановление проходимости сосудов [34]. До недавнего времени считалось, что ТЭЛА не вызывает каких-либо серьезных последствий, если больной выжил после медикаментозного лечения. Однако проведенное многоцентровое исследование ICOPER [37], включавшее 2454 пациента с диагнозом ТЭЛА, находившихся на лечении в 52 стационарах, продемонстрировало, что вероятность неблагоприятного исхода высока и в отдаленном периоде после эпизода острой ТЭЛА. Так, через 3 мес после проведенного лечения летальность больных составила 7,9 %. Основной причиной летальности в отдаленном периоде после острой ТЭЛА являлась сердечная недостаточность (СН) по правожелудочковому типу вследствие ХПЭЛГ и формирования хронического легочного сердца (ХЛС).

Долгое время диагноза ХПЭЛГ, как такового, не существовало, хотя первое упоминание о ней встречается еще в 1928 г., когда М. Ljungdahl описал случай хронической постэмболической легочной окклюзии, которая явилась причиной развития ХЛС и гибели больной в отдаленный период. Выявляемые при аутопсии характерные изменения артерий малого круга кровообращения (МКК) расценивали как первичный тромбоз легочной артерии (ЛА) из-за плотного сращения тромбов со стенкой сосуда.

Впервые о связи легочной гипертензии (ЛГ) с предшествующей ТЭЛА и об эмболическом харак-

тере поражения стали говорить около 20 лет назад. Это было связано с появлением новых, прогрессивных диагностических технологий, новых концепций в гемостазиологии, открытиях многофункциональности сосудистого эндотелия. Тогда же появились первые сообщения об успешном хирургическом лечении ХПЭЛГ.

Изменились представления о ХПЭЛГ как о чрезвычайно редкой, почти казуистической, патологии. Если вначале говорили о частоте ее встречаемости не более чем в 0,19–0,27 % вскрытий, то возможность ее прижизненной диагностики существенно увеличило данный показатель. В настоящее время, по данным различных исследователей, частота ХПЭЛГ составляет 1–15 % [11, 14, 25, 35]. Собственный опыт наблюдения за 185 пациентами, перенесшими ТЭЛА в анамнезе, показал, что характерные клинические симптомы и нарушения гемодинамики были диагностированы у 32 пациентов, что составило 17,29 % от общего числа обследованных [2].

Патоморфологическим субстратом ХПЭЛГ являются нелизированные тромбоэмболы (ТЭ), которые вызывают обструкцию артерий МКК различной степени выраженности.

По мнению В.С. Савельева и соавторов [9], в большинстве случаев ХПЭЛГ развивается у пациентов с поражением ЛА крупного калибра, у которых эмболия своевременно не диагностировалась, и активное лечение ее не проводилось. О переходе заболевания в хроническую стадию говорят при сохранении постэмболических изменений в легочном артериальном русле через 3 мес с момента эмболии. Вероятность нормализации легочного кровообращения и функции правых отделов сердца в последующие сроки минимальна. ХПЭЛГ может быть следствием как однократной, так и рецидивирующей ТЭЛА. Последний вариант встречается чаще и обычно приводит к более серьезным гемодинамическим последствиям [11, 35].

В настоящее время нет единой точки зрения на процесс формирования хронической окклюзии легочного ствола и его главных ветвей после перенесенной тромбоэмболии. Многие авторы обращают внимание на отсутствие в анамнезе таких больных клинических признаков массивной ТЭЛА [12, 46]. Это одна из главных причин плохого выявления ХПЭЛГ. Между тем известно, что массивная ТЭЛА может протекать субклинически, без выраженной симптоматики. Многочисленные исследования убедительно показали, что ТЭЛА клинически правильно диагностируют лишь у 1/3 пациентов [12, 26, 52].

Постэмболические поражения сосудистого русла легких являются причиной тяжелых гемодинамических расстройств и высокой ЛГ. В норме сосудистая сеть легких обладает значительными резервными возможностями и оказывает в 8–10 раз меньшее сопротивление потоку крови, чем сосуды большого круга кровообращения (БКК). Благодаря особенностям строения легочного сосудистого русла у здоровых людей увеличение сердечного выброса в 2–3 раза приводит лишь к незначительному повышению давления в легочном стволе. В условиях хронической артериальной окклюзии ЛГ является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание жизненно необходимого объема кровообращения [16, 22].

Гипертензия МКК развивается не у всех больных со стенозами и окклюзиями ЛА. В 8 % случаев с постэмболическим поражением сосудов легких уровень давления в МКК в состоянии покоя находится в пределах нормы. Величина ангиографического индекса в этой группе пациентов не превышает 16 баллов. Стабилизации легочного кровообращения благоприятствуют такие факторы, как уменьшение объема циркулирующей крови, неизменные реологические свойства крови, нормальный уровень элиминации норадреналина в легких и сбалансированная активация депрессорных вазоактивных систем [11].

У большинства пациентов с окклюзионно-стенотическими изменениями крупных сосудов выявляется ЛГ. Гипертрофированный правый желудочек (ПЖ) может генерировать высокое систолическое давление, иногда превышающее системное. Наряду с высоким систолическим давлением в ПЖ при ХПЭЛГ имеет место высокое сопротивление сосудов МКК. Основные причины этого – сохраняющаяся постэмболическая обструкция сосудов легких, вазоконстрикция, вторичные морфологические изменения периферических легочных сосудов.

Между эпизодом острой ТЭЛА и развитием ХПЭЛГ может пройти определенный промежуток

времени. Возникновение одышки после латентного бессимптомного периода, как правило, свидетельствует не о рецидивирующем характере ТЭЛА, а о развитии тромбоза *in situ*. Условиями для развития местного тромбоза могут быть снижение кровотока в дистальных участках эмболизированного сосуда либо артериит, развивающийся в непораженных артериях, подобный тому, какой имеет место при первичной ЛГ. Данные патофизиологические особенности объясняют прогрессирование ХПЭЛГ с течением времени и недостаточное обратное развитие процесса после операции тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) [49].

Вместе с тем, при оперативном лечении больных с ХПЭЛГ российскими исследователями [8, 11] не было выявлено свежих тромботических масс на организованных, плотно спаянных с сосудистой стенкой, старых эмболах, что позволяет усомниться в гипотезе «продолженного тромбоза». По их мнению, пусковым моментом в развитии ХПЭЛГ является попадание в сосуды МКК крупного ТЭ с явлениями организации. Благодаря морфологическим особенностям он не подвергается фрагментации в ПЖ и целиком попадает в легочный ствол, где фиксируется на бифуркации или окклюдует его ветви. Со временем ТЭ плотно срастается со стенкой сосуда и покрывается слоем неоинтимы. Структурная перестройка ТЭ, продолжающаяся в течение многих месяцев, ведет к формированию соединительнотканых тяжей, бляшек и перегородок в легочных сосудах, которые в различной степени препятствуют кровотоку.

Морфологическим субстратом ХПЭЛГ является ТЭ с явлениями соединительнотканной трансформации. Организация венозного тромба в фиброзную ткань сопровождается разрушением интимы и инфильтрацией меди артериальных сосудов [23]. Указанные нарушения приводят к стенозам крупных артериальных ветвей и полной окклюзии коллатеральных сосудов, давая ангиографическую картину «обугленного дерева». В 20 % случаев низкий кровоток в дистальном русле в результате обструкции сегментарных и субсегментарных ветвей приводит к возникновению сладж-синдрома, подобного тому, который развивается при первичной ЛГ и при синдроме Эйзенменгера [36]. Образовавшийся в результате тромб может быть хорошо визуализирован при ангиографическом исследовании и компьютерной томографии. Таким образом, механическое удаление тромбов из пораженных участков легочных артерий (тромбэктомия), проводившееся ранее в качестве метода хирургического лечения ХПЭЛГ, не может считаться эффективным [19].

Распространение легочной обструкции обуславливает выраженность ЛГ при ХПЭЛГ. В большинстве случаев при данной патологии выявляют обструкцию более чем 40 % сосудистого русла. К прогрессированию ЛГ приводят рецидивирующие ТЭЛА и местный тромбоз, а также ремоделирование мелких артериальных сосудов вне зон тромбоза, подобно таковым, какие встречаются при постэмболической ЛГ. Данную гипотезу подтверждают следующие факты: низкая корреляция между степенью центральной обструкции и степенью ЛГ, доказанное прогрессирование ЛГ при отсутствии рецидивирующей ТЭЛА [12], перераспределение легочного кровотока после ТЭЭ из непораженных областей к оперированным зонам из-за более высокого сопротивления сосудов в нетромбированных областях [30], выявление признаков легочной васкулопатии при гистологических исследованиях в виде гипертрофии меди, утолщения интимы и плексиформных поражений [4, 48], персистирующая ЛГ у 10 % пациентов после проведенной эндартерэктомии [49]. Персистирующая послеоперационная ЛГ может быть обусловлена развитием васкулопатии дистального легочного артериального русла, которая развивается в окклюзированном сосудистом русле. Данная гипотеза была подтверждена в эксперименте на животных путем перевязки одной из ЛА [48]. Развившаяся постобструктивная легочная васкулопатия представляла собой развитие прекапиллярных бронхопульмональных сосудистых анастомозов, ремоделирование легочных сосудов и дисфункцию эндотелия [33].

При длительном течении заболевания легочно-артериальное русло превращается в систему не просто «фиксированного», а постоянно увеличивающегося сопротивления, поддержание эффективного кровотока в которой становится возможным только путем генерации все более и более высокого давления. Вторичные морфологические изменения в легочных сосудах, происходящие под влиянием гипертензионного воздействия, в начале заболевания потенциально обратимы [38, 44]. На поздних стадиях развиваются необратимые органические поражения сосудистого русла легких [48].

В экспериментальных моделях ХПЭЛГ на свиньях, суть которых состояла в обструкции левой ЛА, было продемонстрировано прогрессивное улучшение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) после реимплантации левой ЛА, выражающееся в медленной регрессии структурных и функциональных нарушений, которые развились в легочном сосудистом русле в течение существовавшей ишемии. Подобное прогрессивное улучшение ЛСС в отдаленный период после проведения ТЭЭ наблю-

дали и у больных с ХПЭЛГ [44]. Выявленные изменения могут отражать регресс артериопатии, которая развивается как в пораженных, так и в непораженных сосудах.

### **Нарушения в системе гемостаза и дисфункция эндотелия при хронической постэмболической легочной гипертензии**

Легочная эмболия или тромбоз *in situ* при ХПЭЛГ являются следствием нарушений в каскаде тромбообразования, функции эндотелия, тромбоцитов – всех составляющих процесса коагуляции. Тромбоцитарные аномалии и биохимические особенности прокоагулянтной системы создают в легочном русле условия для тромбоза. Однако до конца неясно, являются ли тромбоз и дисфункция эндотелия причиной либо следствием патологического процесса [41].

Коагуляция происходит на поверхности тромбоцитов и клеток эндотелия. Внутренний и внешний пути коагуляции сходятся с фиксацией активированных факторов X и V на поверхности клеток эндотелия или тромбоцитов с формированием протромбиназного комплекса. Данный фермент превращает циркулирующий протромбин в тромбин. Тромбин отвечает за превращение фибриногена в фибрин с образованием фибринопептида А. В норме прокоагулянтные функции эндотелиальных клеток выражены в минимальной степени, в то время как их антикоагулянтные и фибринолитические свойства преобладают. «Здоровый» эндотелий продуцирует множество факторов свертывания, таких как фактор Виллебранда, тканевой фактор и фактор V, но в небольшом количестве и неактивном состоянии. Эндотелий также продуцирует ряд дополнительных факторов коагуляции, включая фактор IX/Xa, фактор X, тромбин и, возможно, фибриноген, однако в результате процессов саморегулирования внутрисосудистого тромбоза не происходит. Главные (ведущие) механизмы антикоагуляции включают инактивацию факторов IIa, IXa и Xa системой гепарин-анти тромбин III, инактивацию факторов Va и VIIa системой тромбомодулин-тромбин-протеин-С-протеин-S и угнетение агрегации тромбоцитов простаглицином и оксидом азота.

Установлено, что внутрисосудистая коагуляция является непрерывным процессом у больных со всеми формами легочной АГ. Так, уровень в крови фибринопептида А, который отражает активность тромбина, значительно увеличен при данной патологии [20]. До конца не ясно, является ли это следствием генетических нарушений либо вторичной

дисфункцией клеток эндотелия и тромбоцитов вследствие тромбоза.

Частота выявления наследственно обусловленных факторов риска развития тромбоза, таких как антитромбин III, протейин С, протейин S, факторы мутации V и II, у 99 пациентов, обследованных по поводу постэмболической ЛГ, и у лиц контрольной группы не различалась [56]. Интересно, что распространенность всех генетических факторов риска тромбоза, выявленных у 147 пациентов с ХПЭЛГ, была выше, хотя достоверно и не отличалась от частоты выявления у лиц контрольной группы. Такая низкая частота встречаемости наследственных факторов тромбофилии у пациентов с ХПЭЛГ была достаточно неожиданной, так как причиной ХПЭЛГ является тромбоз. Напротив, у пациентов данной группы отмечался высокий уровень антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта, что свидетельствует о наличии аутоиммунного процесса и дисфункции эндотелия при ХПЭЛГ [18].

Во многих исследованиях было обнаружено увеличение концентрации в крови ингибитора активатора плазминогена-1 с неадекватной фибринолитической активностью плазмы. Результаты измерения уровня активатора плазминогена в крови у больных с ХПЭЛГ более противоречивы: некоторые авторы сообщают о его увеличении, тогда как другие – о снижении либо об отсутствии каких-либо отклонений от нормы [39]. Исследователи делают вывод, что снижение фибринолитической активности легочного эндотелия было вторичным и развивалось как следствие болезни.

## Диагностика хронической постэмболической легочной гипертензии

Диагноз ХПЭЛГ устанавливают на основании клинической симптоматики – наличии одышки, правожелудочковой недостаточности, синкопальных эпизодов и стенокардитических болей, спровоцированных физическими нагрузками, кровохарканья и болей в грудной клетке. Существенно облегчают постановку диагноза указания на предшествующие эпизоды тромбоза, которые, как правило, обнаруживают более чем у половины пациентов с ХПЭЛГ. Иногда в анамнезе присутствуют пневмония или плеврит, которые также являются следствием ТЭЛА [2, 4, 22, 35].

В литературе нет единого мнения о возрасте больных с данным заболеванием. V. Nouk и соавторы при поведении аутопсий выявляли постэмболические поражения ЛА как у 15-летних подростков, так и пациентов старше 80 лет [9]. По данным

В.Г. Мишалова и А.И. Осадчего [7], средний возраст больных с ХПЭЛГ составил в среднем (48,0±7,4) года. По результатам собственных наблюдений ХПЭЛГ имела место у 14 мужчин и 18 женщин в возрасте 38–74 лет (в среднем (50,5±10,6) года) [2]. Нами были статистически обработаны клинико-анамнестические показатели пациентов с ХПЭЛГ, что позволило выявить следующие предикторы заболевания: рецидивирующий характер течения ТЭЛА, давность венозной патологии более 6 лет, тяжесть острой ТЭЛА, отягощенная наследственность (различные формы венозной недостаточности у близких родственников), отсутствие длительного приема (или нерегулярный прием) непрямых антикоагулянтов после эпизода острой эмболии, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, у женщин – прием пероральных контрацептивов и клинические проявления ТЭЛА в ранний послеродовый период [5].

Для диагностики ХПЭЛГ в настоящее время используют неинвазивные и инвазивные диагностические методы.

Ультразвуковое исследование сердца (эхокардиография) и венозных сосудов (цветовое доплеровское картирование) являются обязательными методами диагностики и дифференциальной диагностики ХПЭЛГ. Наличие признаков острой и(или) хронической патологии в виде венозных тромбозов, посттромбофлебитического синдрома в системе нижней полой вены (реже – верхней полой вены), хронической венозной недостаточности в системе подкожных вен являются наиболее специфическими диагностическими признаками, позволяющими говорить о венозной тромбоземболии как о причине хронической ЛГ.

Эхокардиография, хотя и не позволяет непосредственно визуализировать тромботическую окклюзию легочных артерий, тем не менее дает точную, исчерпывающую информацию о степени выраженности ЛГ и дисфункции ПЖ. Признаками ХПЭЛГ являются гипертрофия и дилатация ПЖ, дискинезия межжелудочковой перегородки (МЖП), трикуспидальная регургитация, дилатация ствола ЛА, дилатация нижней полой вены с недостаточным спадением ее на вдохе [1, 28]. Некоторые из эхокардиографических признаков ХПЭЛГ получили оригинальные названия (признак McCoppell, характеризующий специфическую кинетику МЖП при перегрузке ПЖ давлением [45], признак 60/60 [42]). Последний представляет собой отношение времени ускорения кровотока в стволе ЛА – АсТ (60 мс и менее) к величине градиента давления на трикуспидальном клапане (60 мм рт. ст. и менее).

Важным дифференциально-диагностическим признаком является состояние левого желудочка (ЛЖ), который, в отличие от его состояния при посткапиллярной ЛГ, при митральном стенозе и застойной СН вследствие патологии «левого сердца» (ИБС, ДКМП, ГБ, миокардиты и другие), сохраняет нормальные размеры, или даже несколько уменьшен из-за сдавления дилатированным ПЖ. Как правило, при отсутствии клинических проявлений СН, сократительная функция ЛЖ остается сохраненной [13]. Метод доплерэхокардиографии позволяет количественно определить систолическое и среднее давление в ЛА, степень выраженности трикуспидальной регургитации.

Радионуклидное перфузионное сканирование, к сожалению, позволяет поставить точный диагноз лишь при окклюзионном поражении сосудов. Метод имеет существенные диагностические ограничения в выявлении постэмболических стенозов легочного ствола и его главных ветвей. Вместе с тем, с его помощью возможно дифференцировать ХПЭЛГ от первичной ЛГ, при которой на сканограммах обнаруживают диффузное «лоскутное» накопление радиофармпрепарата по периферии легких. Результаты перфузионного сканирования легких дают возможность правильно планировать поведение рентгеноконтрастного исследования [46, 52]. «Золотым стандартом» в топической диагностике ХПЭЛГ и определении тяжести окклюзионного поражения является ангиопульмография (АПГ). Метод противопоказан больным с декомпенсированным легочным сердцем.

Интерпретация данных АПГ при ХПЭЛГ более затруднительна по сравнению с острой ТЭЛА. Выделяют 5 основных ангиографических признаков заболевания: 1) мешкообразная деформация одной из ветвей ЛА, которая может быть принята за признак полной агенезии сосуда – симптом «ампутации», 2) поперечная исчерченность артериальных сосудов образованиями, напоминающими хорды, 3) неравномерность просвета артериального сосуда, 4) отсутствие непрерывности стенки сосуда, 5) отсутствие сегментарных или долевых артериальных ветвей с паренхиматозными дефектами в указанных областях. Точность метода в диагностике ХПЭЛГ повышается за счет одновременного выполнения исследования в прямой и боковой проекциях – полипозиционная ангиография [11, 22].

Спиральная компьютерная томография (СКТ) высокого разрешения может обнаруживать обструкцию или уменьшение просвета сосуда по сравнению с контрлатеральным сосудом. Данный метод хорошо выявляет проксимальные поражения, тогда

как дистальные отделы визуализируются недостаточно. Таким образом, нормальные результаты, полученные методом СКТ, не позволяют полностью исключить диагноз ХПЭЛГ. Позитивным свойством СКТ является возможность выявления атероматозных кальцификатов в ЛА, что может отрицательно влиять на успешные исходы тромбэндартерэктомии [24].

Дифференциальный диагноз ХПЭЛГ вследствие венозной эмболии необходимо проводить с эмболиями при других патологических состояниях, таких как ангиосаркома ЛА, эмболия опухолевыми массами при раке почки, щитовидной железы, мочевого пузыря, яичек. При этом достаточно информативны исследования на обнаружение онкомаркеров. Содержимое паразитарных кист при их удалении может попадать в НПВ и отсеиваться в МКК. ЛГ при болезни Такаюся проявляется при АПГ в виде аневризм ЛА, в сочетании с их тромбозом. Данные изменения сочетаются с артериитом сосудов БКК и кожно-мышечными поражениями. Фиброзный медиастинит может вызывать ЛАГ и иметь аналогичные ангиографические и компьютернотомографические признаки. Существенное отличие его заключается в поражении других органов, таких как верхняя полая вена, пищевод, диафрагма, возвратные нервы и легочные вены, с развитием как пре-, так и посткапиллярной ЛГ [22].

Наиболее часто в клинической практике приходится дифференцировать ХПЭЛГ и вторичную ЛГ вследствие хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ), а также ХПЭЛГ и первичную ЛГ. При этом ценную информацию представляют данные анамнеза, исследование функции внешнего дыхания, результаты дополнительных инструментальных методов исследования – ультразвуковое ангиосканирование, перфузионная сцинтиграфия легких, АПГ, катетеризация правых отделов сердца [2].

Специалисты, занимающиеся проблемой ХПЭЛГ, особое внимание обращают на недостаточные знания практических врачей о данной патологии, указывая на то, что если больных и госпитализируют в лечебные учреждения, то уже при декомпенсации сердечной деятельности и в основном в терапевтические отделения.

До сих пор не разработана четкая стратегия и тактика наблюдения и лечения пациентов, перенесших ТЭЛА. Как правило, получив соответствующее лечение в специализированном стационаре и выпивавшись из него, пациент попадает под наблюдение участкового терапевта, в лучшем случае – кардиолога. Единственным общепринятым лабораторным методом контроля за состоянием системы гемостаза является коагулограмма, а точнее, опре-

деление величины протромбинового индекса. По его величине врач-терапевт судит об адекватности дозы непрямых антикоагулянтов, которые больной начинает принимать, еще будучи в стационаре.

Собственный опыт наблюдения за 185 больными, перенесшими ТЭЛА, детальный анализ характера течения заболевания после выписки из стационара показал, что у большинства из них в отдаленный период регистрировали от 1 до 4–5 рецидивов эмболии, которые не носили массивного характера, имели стертую клиническую симптоматику, и поэтому ни в одном из случаев не были своевременно диагностированы и пролечены. Такое непрерывно рецидивирующее и нераспознанное течение венозной тромбоэмболии мы рассматриваем в качестве решающего фактора высокой частоты развития у этих пациентов хронической ЛГ – по результатам собственного наблюдения, в 17,29 % случаев.

К сожалению, до настоящего времени не было проведено крупномасштабных исследований, касающихся вопроса диагностики, лечения и профилактики ХПЭЛГ. Это является одной из причин недостаточной информированности и отсутствия настороженности практических врачей в отношении венозной тромбоэмболии вообще и ХПЭЛГ в частности.

Мы предлагаем простую и достаточно эффективную, на наш взгляд, схему диагностического поиска ХПЭЛГ, которая может быть успешно использована как кардиологами, так и врачами общеклинического профиля на этапах поликлинического и стационарного обследования пациента (схема). В ней последовательно отображены ключевые диагностические параметры, на которые необходимо обращать внимание при подозрении на ХПЭЛГ, а также оптимизирован объем диагностических исследований. Положительным моментом, на наш взгляд, является то, что весь комплекс рассмотренных диагностических мероприятий может быть проведен еще на первичном этапе обследования пациента (в поликлинике, стационаре общего профиля).

## Современные подходы к лечению ХПЭЛГ

Правожелудочковая недостаточность, обусловленная механическим препятствием в легочных сосудах, плохо поддается медикаментозной коррекции. Прогноз у пациентов с ХПЭЛГ крайне неблагоприятный. При персистирующей окклюзии легочного ствола и его главных ветвей продолжительность жизни не превышает 3–4 лет [9, 26]. Часто от про-

грессирующей сердечно-легочной недостаточности умирают люди молодого и среднего возраста, неотягощенные до развития ТЭЛА никакими другими заболеваниями [16, 17].

В настоящее время общепризнанными являются три основных направления в лечении больных с ХПЭЛГ: 1) ликвидация этиологического фактора; 2) снижение резистентности сосудов легких; снижение преднагрузки; 3) улучшение функционального состояния правых отделов сердца.

В первом случае необходимо проведение эффективного и своевременного лечения и профилактики тромбофлебитов и тромбозов, имплантации кава-фильтров, хирургическое удаление ТЭ из ЛА в период острой ТЭЛА.

Единственным радикальным методом лечения ХПЭЛГ на сегодняшний день является операция ТЭЭ в условиях искусственного кровообращения, которая позволяет механически освободить ЛА от тромботических масс и снизить ЛСС, по крайней мере, на 50 % [7, 10, 31, 32]. Внутрисосудистый интраоперационный материал представляет собой фиброзную ткань, плотно спаянную с интимой, которую невозможно удалить методами простой тромбэктомии и дилатацией пораженного сосуда. Все большее развитие получает метод эндоскопической легочной ТЭЭ [24].

Ранними осложнениями операции ТЭЭ являются реперфузионный синдром с развитием отека легких, острая правожелудочковая недостаточность, разрыв сосуда в месте операции, паралич диафрагмального нерва, госпитальная пневмония. Ретромбоз в области проведения операции, и особенно при одностороннем поражении, встречается редко. Улучшение состояния пациента происходит в течение нескольких месяцев после операции. ТЭЭ показана при поражении ствола и долевых ветвей ЛА. Результаты ее заметно хуже при дистальных множественных стенозах, когда развиваются легочные артерииты в непораженных участках [7, 10, 25, 30].

Если в 1984 г. во всем мире насчитывалось всего 85 пациентов, которым была произведена операция ТЭЭ из ЛА с показателем периоперационной летальности около 22 %, то к 2001 г. общее количество данных операций составляло более 1500, с показателем летальности 6–8 % (P. Fedullo, 2001). P. Dartevelle и соавторы (2004) сообщают о 275 операциях за период 1996–2003 гг. с летальностью 10,9 % [25]. В ведущих кардиохирургических клиниках Украины в 2003 г. насчитывали 47 (В.Г. Мишалов, А.И. Осадчий, 2004) [7] и 9 (Б.М. Тодуров, 2005) [10] успешно проведенных хирургических вмеша-

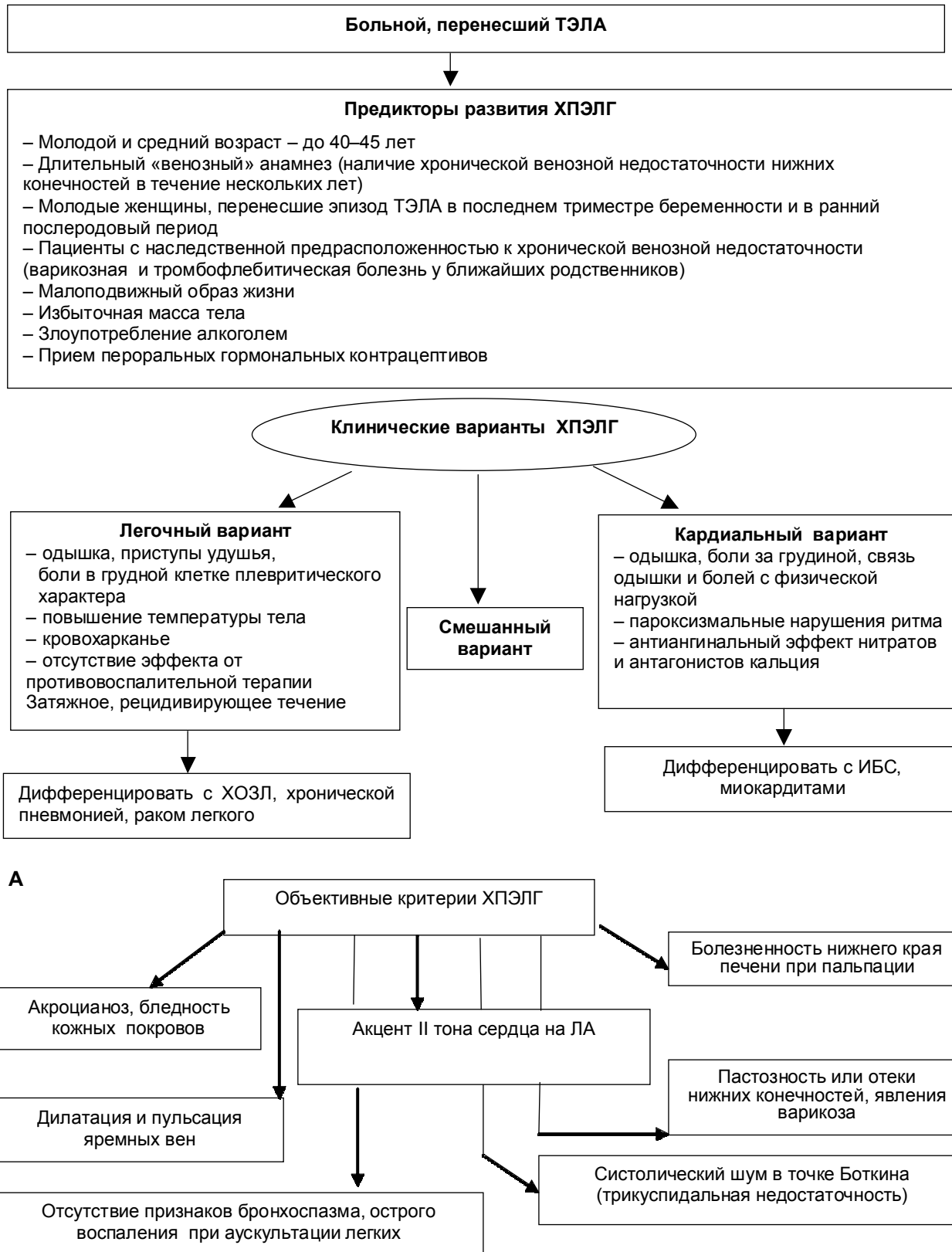
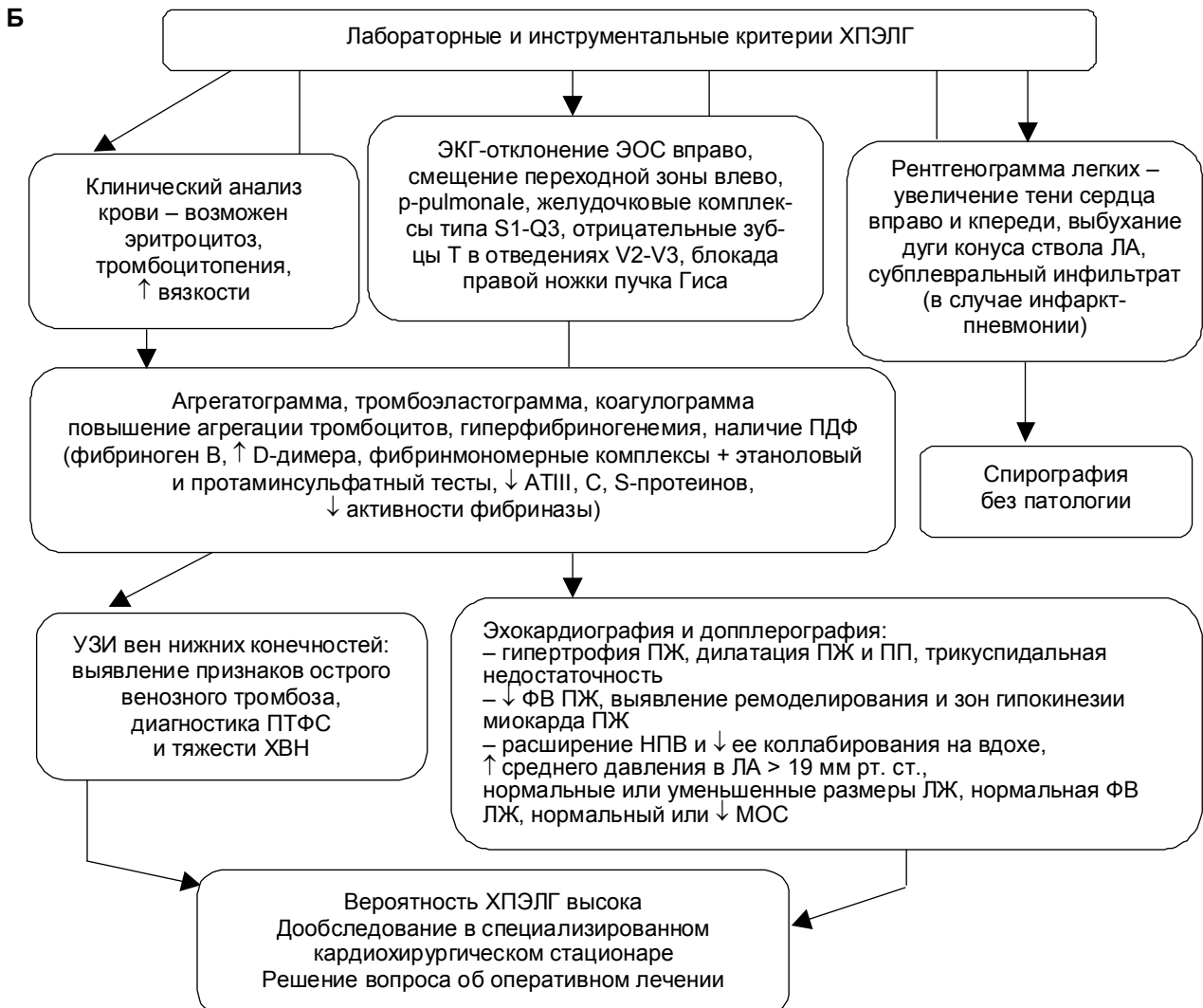


Схема. Диагностический поиск хронической легочной гипертензии у больных с тромбозом легочной артерии в анамнезе: объективные (А), лабораторные и инструментальные критерии (Б). ХВН – хроническая венозная недостаточность; ПТФС – посттромбофлебитический синдром.



тельств при ХПЭЛГ. Вместе с тем использование реконструктивных оперативных вмешательств не всегда возможно, и в частности, при наличии тромбозов мелких ветвей ЛА [7, 10].

При ХПЭЛГ применяют трансплантацию легких, однако количество таких операций намного ниже числа трансплантаций печени, почек или сердца. Легкие, в отличие от других органов, тесно контактируют с внешней средой через трахеобронхиальное дерево, поэтому пересадка легких сопровождается высоким процентом развития пневмонии в донорском легком. Критерии выбора реципиента для пересадки легких следующие: возраст меньше 55 лет, отсутствие механической дыхательной недостаточности, вызванной, например, сколиозом, отсутствие паралича диафрагмального нерва, онкологического процесса и других тяжелых заболеваний. Трудности, с которыми сталкиваются после

проведения такого рода операций, – это высокий показатель послеоперационной смертности – 20 %, пожизненная иммуносупрессия, повышенная предрасположенность к бактериальным, вирусным и микозным поражениям, а также к формированию лимфопролиферативного синдрома, связанного с длительным приемом иммуносупрессоров, развитие бронхолитов и дыхательной недостаточности. За период 1986–2002 г. в клинике Marie-Lannelogue (Франция) [24] была проведена 101 операция по трансплантации легких, в том числе 18 – у больных с ХПЭЛГ.

Имеются единичные сообщения о применении метода транслюминальной баллонной ангиопластики при ХПЭЛГ [9]. Показанием к нему служит наличие стеноза мембранозного типа на уровне главных и долевых ЛА при отсутствии тяжелых гемодинамических расстройств в МКК. Гемодинамическую кор-

рекцию хронического легочного сердца при ХПЭЛГ осуществляют методом трансвенозной катетерной артериосептостомии. Данная операция позволяет осуществить гемодинамическую декомпрессию правых отделов сердца при миокардиальной недостаточности, рефрактерной к медикаментозной терапии. Метод является паллиативным и единственно возможным методом хирургического лечения у больных с терминальной ЛГ, позволяющим продлить жизнь больным за счет снижения давления в правых отделах сердца [23].

Возможности медикаментозного лечения ХПЭЛГ невелики и имеют симптоматический характер. Усложняет лечение тот факт, что первые симптомы появляются уже в развернутой стадии заболевания, когда в сосудах МКК, наряду с обратимыми, уже развиваются необратимые поражения. Отсутствие четкой стратегии ведения больных после эпизода перенесенной ТЭЛА является еще одним немаловажным моментом запоздалой диагностики заболевания. Стратегия медикаментозного лечения ХПЭЛГ подобна той, что используют для лечения первичной ЛГ, поскольку патоморфологические изменения в артериях МКК при данных патологиях во многом идентичны [3, 4, 18, 39].

При подозрении на развитие свежего «продолженного» тромбоза используют тромболитические препараты. Состояние тромбофилии, как наследственно обусловленной у части пациентов с ТЭЛА, так и хронически поддерживаемой вследствие наличия ХВН и изменения условий кровотока в пораженных участках легочных сосудов, диктует необходимость в постоянном назначении препаратов из группы непрямых антикоагулянтов и дезагрегантов. Оптимальным является длительный прием варфарина с увеличением МНО (международного нормализованного отношения) в 1,3–1,5 раза. Это несколько ниже общепринятых норм для лечения острой ТЭЛА и острого венозного тромбоза (МНО=2(3)), но вместе с тем является оптимальным для минимизации риска развития геморрагических осложнений и предотвращения тромбозов. До настоящего времени единственным, широко применявшимся непосредственным антикоагулянтом являлся варфарин. В качестве альтернативы ему при непереносимости препарата и риске кровотечений предлагали использовать небольшие дозы стандартного гепарина (до 15000–20000 ЕД в сутки), с повышением активированного частичного тромбoplastинового времени в 1,7–1,5 раза по сравнению с нормой. Дополнительным аргументом в пользу гепаринотерапии стала экспериментально доказанная способность препарата уменьшать гипертрофию средней оболочки ЛА,

развивающуюся при ХПЭЛГ (N. Carlise и соавт., 1994).

Нефракционированный гепарин не нашел широкого применения в терапии ХПЭЛГ в связи с рядом неудобств при его использовании, трудностями контроля за концентрацией и наличием целого ряда побочных эффектов при длительном введении (кровотечения, тромбоцитопения, остеопороз). В настоящее время в лечении ХПЭЛГ успешно применяют низкомолекулярные гепарины (НМГ), не вызывающие серьезных осложнений даже при длительном применении. В.Н. Беленков, И.Е. Чазова (1999) рекомендуют курсовое назначение НМГ на фоне постоянного применения антагонистов кальция. В течение первого месяца рационально применять лечебные дозы препарата, составляющие примерно 15000 UAXa IC 2 раза в сутки, в последующем следует перейти на меньшие – профилактические дозы – 7500 UAXa IC 1–2 раза в сутки. Подобная схема назначения НМГ позволяет добиться хорошего клинического эффекта и в то же время избежать серьезных побочных эффектов [3].

Предлагают также использовать дезагреганты в лечении больных с ХПЭЛГ. Аспирин в суточной дозе 100 мг назначают после курса лечения простагландинами (ПГ) и НМГ. Лечение аспирином может продолжаться длительно, в сочетании с антагонистами кальция.

Широко применяют антагонисты кальция (АК), что, однако, существенно не влияет на продолжительность жизни пациентов [9]. Недостатком данной группы препаратов является их способность вызывать системную гипотонию, не позволяющую применять адекватные дозы для достижения основной цели – вазодилатирующей терапии при ХПЭЛГ – снижения давления в системе ЛА и повышения сердечного выброса без значимой системной гипотонии. Подобный эффект может быть достигнут примерно у четверти пациентов (N. Galie и соавт., 1995; S. Rich, 1995). Тактика назначения препаратов из группы АК заключается в «титровании» дозы препарата, начиная с небольших дозировок и с постепенным доведением до максимально переносимой. Критерием назначения перорального приема АК является снижение среднего давления в ЛА и легочного сосудистого сопротивления при проведении острой пробы, по крайней мере, на 20 % [3].

Особая роль в лечении ХПЭЛГ принадлежит ПГ. Первым ПГ, предложенным для лечения ЛГ, был ПГ E<sub>1</sub> – ПГ E<sub>1</sub>. В начале 80-х годов прошлого века его стали применять для проведения «острой» пробы с целью определения чувствительности к вазодилататорам. С середины 80-х годов прошлого века

препарат стал уже использоваться для терапии ЛГ. Достоинством ПГЕ<sub>1</sub> является то, что 90 % препарата инактивируется в легких и при внутривенном введении поступает в БКК в минимальном количестве, не вызывая заметной системной гипотонии. Кроме того, препарат обладает выраженным антиагрегантным действием, что позволяет использовать его также для коррекции нарушений гемостаза при ХПЭЛГ.

В последнее время для лечения ХПЭЛГ и других форм ЛГ применяют другой препарат из группы ПГ – простаглицлин (ПГ<sub>2</sub>). Исследование пациентов с тяжелой формой ХПЭЛГ показало, что длительное назначение простаглицлина до операции ТЭА уменьшает ЛСС и улучшает результаты лечения [50]. Авторы утверждают, что терапия простаглицлином может не только обеспечить дилатацию легочных сосудов, но также ингибировать пролиферацию и ремоделирование мелких сосудов. Некоторые авторы называют терапию ПГ «мостом» к трансплантации легких (S. Rich, 1995). Для терапии ЛГ используют внутривенный простаглицлин – эпопростенол, стабильный аналог простаглицлина для подкожного введения – трепростинил [55], берапрост натрия per os [15], а также ингаляционный илопрост [29]. Сообщают о возможном сочетанном применении ПГ и АК [3].

При высокой активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы показаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [9]. В комплекс консервативной терапии обязательно должны входить средства, нормализующие гемостаз и реологию крови.

Сердечные гликозиды (СГ) у пациентов с симптомами СН при ХПЭЛГ назначают с осторожностью. СГ мало влияют на тахикардию при данном генезе СН, так как причинами ее возникновения в значительной мере являются нарушенная вентиляция и гипоксемия. С этой точки зрения оценка эффективности действия СГ по урежению частоты сокращений сердца не оправдана. Брадикардия в сочетании с гипоксией может привести к быстрой и неконтролируемой гликозидной интоксикации. Неоднозначно влияют СГ и на характер наполнения сердца. На фоне их приема происходит улучшение диастолического наполнения ПЖ. При этом парадоксально движущаяся МЖП еще более ухудшает наполнение в диастолу ЛЖ, отрицательно влияя на центральную гемодинамику. Тем не менее, кратковременное использование СГ на фоне эпизодов обострения СН при ХПЭЛГ может быть целесообразным.

Мочегонные препараты используют во всех случаях развития СН, их эффективность обусловлена

способностью уменьшать одышку за счет нормализации содержания жидкости в легких. Доза мочегонных подбирается «титрованием», под контролем системного АД. Место кислорода в продолжительной терапии было определено Tarpu и Celli. В общем, сегодня считают, что терапия ЛГ таким медикаментом, как кислород, показана только тогда, когда развивается гипоксемия с парциальным давлением кислорода менее 60(55) мм рт. ст. или показателями насыщения кислородом менее 93(90) % [3].

Ключевая роль дисфункции сосудистого эндотелия в формировании ХПЭЛГ и других форм ЛГ способствовала поиску новых направлений терапевтической коррекции заболевания. Доказано, что хроническое нарушение образования таких вазоактивных медиаторов, как оксид азота и простаглицлин, наряду с пролонгированной чрезмерной экспрессией вазоконстрикторов – эндотелина 1 (ЭТ-1) не только влияет на тонус сосудов, но и способствует васкулярной трансформации [6].

В последние годы для лечения гипертензии МКК стали применять антагонисты рецепторов ЭТ. Неселективный блокатор рецепторов ЭТ бозентан при приеме внутрь, наряду с положительным влиянием на сократительную функцию миокарда желудочков, приводил к достоверному уменьшению ЛГ. Бозентан был одобрен Фармкомитетом США для лечения пациентов с ЛГ III, IV функционального класса (ФК) по NYHA; в дозе 125 мг дважды в сутки используют в США с 2001 г., в Европе – с 2002 г. [54]. Препараты могут применять в комбинации с препаратами из группы ПГ. В многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании HEAT было доказано, что при применении селективного блокатора рецепторов ЭТ типа А – дарисентана у 157 пациентов с ЛГ, обусловленной СН III ФК, эффективно снижалось давление в МКК [43]. Использование при ХПЭЛГ других селективных антагонистов А-рецепторов ЭТ – ситаксентана и амбризентана – в настоящее время находится на стадии изучения [51].

Среди перспективных направлений в лечении ХПЭЛГ, как одной из форм ЛАГ, можно выделить использование длительной ингаляционной терапии оксидом азота, вазодилатирующий эффект которого был установлен в небольших исследованиях и требует дальнейшего изучения [21], а также применение L-аргинина, субстрата для синтетазы оксида азота, с целью снижения давления в ЛА и повышения толерантности к физическим нагрузкам [50].

Как известно, оксид азота является эндогенным эндотелиезависимым вазодилататором. Он оказывает релаксирующее действие на гладкую мускулатуру сосудов путем стимуляции растворимой гу-

анилатциклазы и повышенной выработки внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (сGMP). Перспективным представляется использование препаратов, влияющих на сGMP-опосредованную легочную вазодилатацию путем ингибирования распада сGMP 5-м типом фосфодиэстеразы. Вазодилатирующим эффектом при проведении острой фармакологической пробы обладает силденафил – ингибитор 5-го типа фосфодиэстеразы. Сообщают об успешном комбинированном использовании препарата с ингаляциями илопростра [47]. Ведутся исследования по изучению целесообразности использования при лечении гипертензии МКК вазоактивного интестинального пептида и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [27, 40]. В заключение следует отметить, что проблема ХПЭЛГ является актуальной и находится на стадии изучения. Возможность хирургического лечения ХПЭЛГ, позволяющего улучшить качество жизни пациентов и прогноз заболевания, диктует необходимость развития новых подходов к ранней диагностике венозной тромбоэмболии и ХПЭЛГ, разработки единой стратегии ведения пациентов в отдаленный период после острой ТЭЛА, больных с хронической венозной патологией, оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у данной категории больных.

## Литература

- Амосова К.М., Конопльова Л.Ф., Решотько Д.О. та ін. Особливості функціонального стану серцево-судинної системи і ремоделювання шлуночків серця у хворих з хронічним легеневим серцем, зумовленим первинною і післяемболічною легеневою гіпертензією // *Серце і судини*. – 2004. – № 1. – С. 57-63.
- Бабак О.Я., Крахмалова Е.О., Вайейкова Л.С. Особенности клинической симптоматики у больных с хронической постэмболической легочной гипертензией // *Укр. терапевт. журн.* – 2005. – № 4. – С. 9-13.
- Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. – М.: Нолидж-Б, 1999. – 141 с.
- Коноплева Л.Ф. Легочная гипертензия (этиология, патогенез, клиника) // *Лікування та діагностика*. – 2001. – № 4. – С. 29-35.
- Крахмалова Е.О. Предикторы развития хронической постэмболической легочной гипертензии у больных с ТЭЛА // *Укр. терапевт. журн.* – 2002. – Т. 4. – № 4. – С. 48-52.
- Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией // *Кардиология*. – 1997. – № 10. – С. 25-29.
- Мішалов В.Г., Осадчий О.І. Найближчі результати хирургічного лікування хворих з хронічною післяемболічною легеневою гіпертензією // *Серце і судини*. – 2004. – on-line версія.
- Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Хирургическое лечение хронической постэмболической легочной гипертензии // *Грудная хирургия*. – 1980. – № 6. – С. 5-13.
- Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. и др. Легочная гипертензия и объем эмболического поражения сосудисто-го русла легких // *Грудная хирургия*. – 1985. – № 3. – С. 10-15.
- Тодуров Б.М. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии – альтернатива трансплантации комплекса сердце–легкие // *Укр. кардіол. журн.* – 2004. – № 4. – С. 58-62.
- Флебология / Под ред В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 660 с.
- Azarian R., Wartski M., Collignon M.A. et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism // *J. Nucl. Med.* – 1997. – № 38. – P. 980-983.
- Au V.W., Jones D.N., Slavotinek J.P. Pulmonary hypertension secondary to left-sided heart disease: a cause for ventilation-perfusion mismatch mimicking pulmonary embolism // *Brit. J. Radiology*. – 2001. – Vol. 74. – № 877. – P. 86-88.
- Auger W.R., Channick R.N., Kerr K.M., Fedullo P.F. Evaluation of patients with suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 1999. – Vol. 11, № 2. – P. 179-190.
- Barst R.J., McGoon M., McLaughlin V. et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2003. – Vol. 41. – P. 2119-2125.
- Bleasdale R., Frenneaux M. Prognostic importance of right ventricular dysfunction // *Heart*. – 2002. – № 88. – P. 323-324.
- Bradley S.P., Auger W.R., Moser K.M. et al. Right ventricular pathology in chronic pulmonary hypertension // *Amer. J. Cardiology*. – 1996. – № 78. – P. 584-587.
- Budhiraja R., Tuder R., Hassoun P. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension // *Circulation*. – 2004. – № 109. – P. 159-165.
- Cabrol C., Cabrol A., Acar J. et al. Surgical correction of chronic postembolic obstructions of the pulmonary arteries // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1978. – № 76. – P. 620-628.
- Chaouat A., Weitzenblum E., Higenbottam T. The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* – 1996. – № 9. – P. 356-363.
- Cooke J.P., Dzau V.J. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease // *Ann. Rev. Med.* – 1997. – № 48. – P. 489-509.
- Daily O.P. Chronic pulmonary embolism // *General Thoracic Surgery / Eds. F.G. Pearson, D.J. Ginsberg, R.J. Hiebert, C.A. McKneally*. – 1st ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 1995. – P. 597-611.
- Daily P.O., Auger W.R. Historical perspectives: Surgery for chronic thromboembolic disease // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1999. – № 11. – P. 143-151.
- Dartevelle P., Fadel E., Chapelier A. et al. Pulmonary thromboendarterectomy with video-angiography and circulatory arrest: an alternative to cardiopulmonary transplantation and post-embolism pulmonary artery hypertension // *Chirurgie*. – 1998. – Vol. 123. – P. 32-40.
- Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 637-648.
- Dixon J.E., King M.A. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // *Engl. J. Med.* – 2001. – № 1. – P. 344-644.
- Egermayer P.P., Town G.I., Peacock A.J. Role of serotonin in the pathogenesis of acute and chronic pulmonary hypertension // *Thorax*. – 1999. – № 54. – P. 161-168.
- Erol C., Candan I. Non-invasive methods in the diagnosis of chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Heart J.* – 1993. – Vol. 14, № 7. – P. 1004-1005.
- Ewert R., Wensel R., Opitz C. F. Aerosolized Iloprost for primary pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, № 19. – P. 224-234.
- Jamieson S.W. Pulmonary endarterectomy in Current problems in surgery. – N.Y.: Mosby, 2000. – P. 165-252.
- Jamieson S.W., Nomura K. Indications for and the results of pulmonary thromboendarterectomy for thromboembolic pulmonary hypertension // *Semin. Vasc. Surg.* – 2000. – № 13. – P. 236-244.
- Jamieson S.W., Auger W.R., Fedullo P.F. et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1993. – № 106. – P. 116-126.
- Fadel E., Mazmanian G.M., Baudet B. et al. Endothelial nitric

- oxide synthase function in pig lung after chronic pulmonary artery obstruction // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – № 162. – P. 1429-1434.
34. Fedullo P.F., Moser K.M. Advances in acute pulmonary embolism and chronic pulmonary hypertension // Adv. Intern. Med. – 1997. – № 42. – P. 67-104.
35. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // New Engl. J. Med. – 2001. – № 345. – P. 1465-1472.
36. Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis // Circulation. – 1984. – № 70. – P. 580-587.
37. Goldhaber S.Z., Vizani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry // Lancet. – 1999. – № 353. – P. 1386-1389.
38. Heinrich M., Uder M., Tscholl D. et al. Predictors of hemodynamic improvement after pulmonary thromboendarterectomy // Chest. – 2005. – P. 1606-1613.
39. Herve P., Humbert M., Sitbon O. et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis // Clin. Chest Med. – 2001. – № 22. – P. 451-458.
40. Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. Novel therapeutic perspectives in pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 193-194.
41. Kyrle P.A., Minar E., Hirshcl M. et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism // New Engl. J. Med. – 2000. – № 343. – P. 457-462.
42. Kurzyna M., Torbicki A., Pruszczyk V. et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism // Amer. J. Cardiology. – 2002. – Vol. 90, № 5. – P. 507-511.
43. Luscher T.F., Enseleit F., Pacher R. et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET<sub>A</sub>) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT) // Circulation. – 2002. – № 106. – P. 2666-2672.
44. Mayer E., Dahm M., Hake U. et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Ann. Thorac. Surg. – 1996. – № 61. – P. 1788-1792.
45. McConnell M.V., Solomon S.D., Rayan M.E. et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism // Amer. J. Cardiology. – 1996. – Vol. 78, № 4. – P. 469-473.
46. Meidan M., Rosso J., Gauthier H. et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis // Arch. Intern. Med. – 2000. – № 160. – P. 159-164.
47. Mehta S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required // Chest. – 2003. – Vol. 123. – P. 989-992.
48. Michel R.P., Hakim T.S. Increased resistance in postobstructive pulmonary vasculopathy: structure-function relationships // J. Appl. Physiol. – 1991. – № 71. – P. 601-610.
49. Moser K.M., Daily P.O., Peterson K. et al. Thromboendarterectomy for chronic, major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Immediate and long-term results in 42 patients // Ann. Intern. Med. – 1987. – № 107. – P. 560-565.
50. Nagaya N., Uematsu M., Oya H. et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 887-891.
51. Ooi H., Colucci W.S., Givertz M.M. Endothelin mediates increased pulmonary vascular tone in patients with heart failure: demonstration by direct intrapulmonary infusion of sitax-sentan // Circulation. – 2002. – № 106. – P. 1618-1621.
52. Pattynama P.M. Meaning of a helical CT angiogram negative for pulmonary embolism // Radiology. – 2001. – Vol. 218, № 3. – P. 913-916.
53. Pearson F.G., Ginsberg D.J., Hiebert R.J. et al. Chronic pulmonary embolism // General Thoracic Surgery. – 1st ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 1995. – P. 597-611.
54. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // New Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 896-903.
55. Simonneau G., Barst R.J., Galie N. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind randomized controlled trial // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 800-804.
56. Wolf M., Boyer-Neumann C., Parent F. et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. – 2000. – № 15. – P. 395-399.

Поступила 18.04.2006 г.

## Modern approaches to diagnosis and treatment of chronic postthromboembolic pulmonary hypertension

O.Ya. Babak, E.O. Krakhmalova

*The article presents contemporary data regarding etiopathogenetic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), clinical symptoms, diagnosis and differential diagnosis. Influence of surgical and medical treatment on course of the disease is reviewed. The original algorithm of CTEPH diagnosis in patients after acute pulmonary embolism is presented.*