

УДК 616.131-008.331.1-06:616-005.6/7-036.12

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.6-16

Проблемы диагностики и лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а)

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии, при которой хроническая обструкция крупных/средних легочных артерий и 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 – уникальная форма легочной гипертензии, поскольку она потенциально излечима хирургическим путем. В обзоре представлены основные положения национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХТЭЛГ (2015), рассматриваются проблемные аспекты, связанные с ранней диагностикой и легочной тромбэндартерэктомией, рациональной поддерживающей и специфической терапией, баллонной ангиопластикой легочных артерий и трансплантация легких или комплекса «сердце–легкие». Предложены современные алгоритмы диагностики и ведения пациентов, требования к экспертному центру по проблеме ХТЭЛГ.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, легочная артериальная гипертензия, тромбэндартерэктомия, медикаментозное лечение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – редкое тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, которое при отсутствии своевременного эффективного лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз [7, 9]. Так, десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при среднем давлении в легочной артерии в диапазонах 31–40 и 41–50 мм рт. ст. составляет 50 и 20%, соответственно, а при более чем 50 мм рт. ст. – лишь 5% [14, 20]. Вместе с тем это заболевание представляет собой уникальную форму легочной гипертензии (ЛГ), и успешное хирургическое лечение в виде легочной тромбэндартерэктомии дает пациентам шанс на полное выздоровление [8, 16]. Европейские исследования показали, что операбельны при ХТЭЛГ примерно 60% больных, и 3-летняя выживаемость после успешного хирургического вмешательства достигает 89%. В то же время среди неоперабельных к концу третьего года наблюдения остаются в живых 70% пациентов [4, 20].

Цели успешного лечения достигаются только в том случае, если правильный диагноз установлен на ранних стадиях заболевания. Среди проблемных аспектов диагностики здесь следует отметить сложности дифференциально-диагностического поиска и недостаточную осведомленность врачей как о самой патологии, так и в возможностях ее современного лечения. В нашей стране остро обозначены проблемы доступности экспертных центров с достаточным опытом тромбэндартерэктомии и лекарственного обеспечения пациентов, нуждающихся в специфической терапии.

Диагностические критерии ХТЭЛГ [6, 7, 9]:

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии РНИМУ, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ кардиологии НМИЦК; e-mail: trukhiniv@mail.ru

- прекапиллярная ЛГ: среднее давление в легочной артерии 25 мм рт. ст. и более, давление заклинивания в легочной артерии 15 мм рт. ст. и менее, по данным катетеризации правых отделов сердца;
- легочное сосудистое сопротивление более 2 единиц Вуда (все гемодинамические параметры должны измеряться в покое);
- наличие хронических (организованных) тромбов/эмболов в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные ветви легочной артерии);
- антикоагулянтная терапия на протяжении не менее чем 3 месяцев в эффективных лечебных дозировках.

Таким образом, для верификации диагноза необходима катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии, а также селективная ангиопульмонография. Инвазивная диагностика должна в обязательном порядке завершать диагностический процесс у каждого пациента с ХТЭЛГ. В алгоритм включается комплекс обследований, направленных на установление критериев ЛГ, подтверждения тромбоэмболического ее генеза, оценки функционального и гемодинамического статусов пациента. В соответствии с российскими рекомендациями по диагностике ХТЭЛГ (2015) на I этапе диагностического поиска группу скрининга формируют пациенты с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе (рис. 1) [4, 12]. Несмотря на то, что ХТЭЛГ чаще отмечается среди лиц среднего и пожилого возраста, заболевание встречается практически во всех возрастных группах. Поэтому у всех пациентов с ЛГ неясного генеза при наличии факторов риска ТЭЛА следует исключать тромбоэмболическую природу заболевания.

После перенесенной ТЭЛА в случае выявления клинических признаков и симптомов ЛГ рекомендуется



Рис. 1. Диагностический алгоритм ХТЭЛГ.

эхокардиография (табл. 1). Среднее время от возникновения первых симптомов ХТЭЛГ до момента постановки диагноза в экспертных центрах составляет около 14 месяцев [14, 17]. По данным российского регистра, диагноз устанавливается спустя 1,7 года после дебюта симптомов заболевания. Сложности ранней диагностики связаны с малой выраженностью и неспецифичностью клинических проявлений на начальных стадиях заболевания [4, 6].

Клиническая картина

При ХТЭЛГ, как и при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), отмечаются одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца,

головокружения и синкопальные состояния, кашель и кровохарканье [6, 7, 9]. Одышка при физических нагрузках является наиболее частой жалобой пациентов в дебюте ХТЭЛГ и ЛАГ. Считается, что отеки и кровохарканье чаще встречаются у пациентов с ХТЭЛГ, в то время как синкопэ наиболее характерны для пациентов с идиопатической ЛГ [4]. На позднем этапе течения заболевания наблюдаются признаки развернутой правожелудочковой сердечной недостаточности. Анамнестические указания на перенесенный эпизод ТЭЛА встречаются менее чем у половины пациентов [9, 15]. ХТЭЛГ – отдаленное осложнение острой ТЭЛА с частотой развития 0,1–9,1% в течение первых двух лет после перенесенного эпизода [15, 19]. Сопутствующие заболевания и факторы риска, ассоциированные с ХТЭЛГ, указаны в табл. 2 [4, 6].

В крови у больных ХТЭЛГ чаще выявляется волчаночный антикоагулянт (10% случаев), антифосфолипидные антитела и/или волчаночный антикоагулянт (20% случаев). Повышенную активность фактора VIII – белка, ассоциированного с развитием венозных тромбозов, – обнаруживают у 39% пациентов [6, 15]. Для лиц с ХТЭЛГ характерны II, III или IV группы крови, при которых, как правило, выявляются повышенные уровни фактора Виллебранда и фактора VIII [4]. Нарушения фибринолиза не характерны. Если традиционными факторами риска венозных тромбозов считаются дефицит антитромбина III, протеинов С и S, фактора V и плазминогена, то при изучении указанных факторов у пациентов с ХТЭЛГ, идиопатической ЛГ и здоровых добровольцев различий выявить не удалось [15].

У многих больных с ХТЭЛГ прослеживается семейный анамнез внезапной смерти, сердечно-сосудистой патологии и повышенной склонности

Рекомендации по диагностике ХТЭЛГ

Таблица 1

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Пациентам после острой ТЭЛА при появлении одышки необходимы диагностические процедуры для исключения ХТЭЛГ	IIa	C
Стабильным пациентам с признаками выраженной ЛГ в период острой ТЭЛА диагностика ХТЭЛГ должна проводиться спустя 3 месяца от начала антикоагулянтной терапии	III	C
Диагностическими критериями ХТЭЛГ служат прекапиллярная ЛГ у больных с сохраняющимися множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в легочных артериях эластического типа, несмотря на антикоагулянтную терапию в течение не менее 3 месяцев	I	C
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения/подтверждения ХТЭЛГ	I	C
Компьютерная томография/ангиопульмонография показана для обследования пациентов с ХТЭЛГ	I	C
В случае невозможности выполнения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии существенную роль играет сочетание перфузионной сцинтиграфии и компьютерной томографии. Отсутствие фиброзных и воспалительных изменений легких, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии указывает на ХТЭЛГ	IIa	C
Селективная ангиопульмонография рекомендуется при обследовании всех пациентов с ХТЭЛГ	IIa	C

Таблица 2

Факторы риска ХТЭЛГ

Заболевания и состояния, ассоциированные с ХТЭЛГ	Спленэктомия Вентрикуло-предсердные шунты (для лечения гидроцефалии) Центральные внутривенные катетеры и электроды кардиостимуляторов Хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника) Онкологические заболевания Заместительная гормональная терапия при гипотиреозе
Факторы риска ХТЭЛГ, выявленные в период 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 Повышенный уровень фактора VIII Повышенный уровень липопротеина (a)

к тромбообразованию [6]. В остром периоде ТЭЛА можно заподозрить, что у больного ранее имелась ХТЭЛГ, если регистрируются значительно повышенные цифры систолического давления в легочной артерии (обычно более 80 мм рт. ст.). О перенесенной ТЭЛА можно думать при совпадении симптомов тромбоза вен нижних конечностей с дебютом одышки. Часто в ближайшие месяцы после ТЭЛА у пациентов можно выявить период, когда состояние остается удовлетворительным. Это связано с тем, что гипертрофия правого желудочка сердца 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 тромбоэмболии [1, 9, 22].

Во время осмотра пациентов 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 [4].

Верификация диагноза

Верификация ЛГ основывается на электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, трансторакальной эхокардиографии. Электрокардиография позволяет выявить признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатации и гипертрофии правого предсердия (р-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо [7, 9]. Рентгенография

органов грудной клетки позволяет уточнить этиологию ЛГ: выявить интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, а также судить о тяжести гипертензии. Основными рентгенологическими признаками ЛГ служат выбухание ствола и левой ветви легочной артерии (которые формируют в прямой проекции дугу по левому контуру сердца), расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца [6]. У больных ХТЭЛГ можно определить признаки, указывающие на наличие тромбов в крупных ветвях легочной артерии – расширение ствола и главных ветвей, симптом деформации и укорочения корня. Специфическим признаком можно назвать обеднение легочного рисунка в зоне нарушенного кровоснабжения.

Трансторакальная эхокардиография – наиболее ценный неинвазивный метод диагностики ЛГ, который не только позволяет оценить уровень давления в легочной артерии, но и исключить патологию митрального и аортального клапанов, болезни миокарда и врожденные пороки сердца с шунтированием крови [7, 9]. К сожалению, метод не позволяет дифференцировать ХТЭЛГ от других форм прекапиллярной ЛГ. Исключение составляют редкие случаи наличия массивных тромбов в стволе и основных ветвях легочной артерии в непосредственной близости от бифуркации. В табл. 3 представлены критерии вероятности ЛГ по данным эхокардиографии в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных признаков ЛГ [7].

При выявлении признаков ЛГ по данным эхокардиографии и подозрении на наличие ХТЭЛГ больным рекомендуется направлять в экспертный центр для дообследования и решения вопроса об операбельности [6, 14].

Таблица 3
Вероятность ЛГ на основании эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев

Скорость трикуспидальной регургитации	Дополнительные ЭхоКГ-признаки*	Вероятность ЛГ
≤2,8 м/с, или не измеряется	Нет	Низкая
≤2,8 м/с, или не измеряется	Есть	Средняя
2,9–3,4 м/с	Нет	
2,9–3,4 м/с	Есть	Высокая
>3,4 м/с	Не требуются	

* Отношение базальных диаметров правого и левого желудочков более 1, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, индекс эксцентricности левого желудочка более 1,1, время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка менее 105 мс, скорость легочной регургитации в период ранней диастолы более 2,2 м/с, диаметр ствола легочной артерии более 2,5 см, диаметр нижней полой вены более 2,1 см с коллабированием на выдохе менее 50% (менее 20% при спокойном вдохе), площадь правого предсердия в конце систолы более 18 мм².

Установление клинического класса

На этапе III диагностики необходимо провести легочные функциональные тесты с оценкой газового состава артериальной крови, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, компьютерную томографию и ангиопульмонографию и инвазивную диагностику.

Легочные функциональные тесты позволяют выявить обструктивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких [7, 9]. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких – метод первого выбора для скрининга ХТЭЛГ (рис. 2) [1, 22]. При выявлении нормальной перфузии легких диагноз исключен. У больных обнаруживаются дефекты перфузии в долевых и сегментарных зонах при отсутствии нарушений вентиляции. В диагностике хронической тромбоэмболии чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90–100%, специфичность – 94–100% [7, 9]. При компьютерной томографии имеется вероятность гипердиагностики при наличии проксимальных линейных тромбов вследствие ЛАГ или врожденных пороков сердца. По



Рис. 2. Диагностический алгоритм при подозрении на ХТЭЛГ.

сравнению с компьютерной томографией 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. При невозможности выполнения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии существенную роль может сыграть сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и компьютерной томографии легких (табл. 1). Отсутствие изменений легочной ткани (фиброза, воспаления, буллезной эмфиземы и др.) в областях сниженной перфузии указывает на ХТЭЛГ.

Томографическая картина хронической тромбоэмболии может быть представлена окклюзиями и стенозами легочных артерий, эксцентрическими дефектами наполнения вследствие наличия тромбов, в том числе реканализованных [6, 14]. Исследование проводится на спиральных компьютерных томографах в фазу прохождения контрастного вещества через легочное артериальное русло. Используются не менее чем 8-спиральные томографы 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. Патологические находки помимо наличия «старого» тромботического материала могут включать локальные утолщения стенки сосуда, сужения в устьях 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 [5, 8, 12]. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, компьютерная томография позволяет диагностировать другие заболевания легких и сосудов, дает информацию обо всех внутригрудных структурах, что важно для подтверждения диагноза и построения плана оперативного лечения. Современная объемная компьютерная томография (640 срезов) с применением нового программного обеспечения позволяет совмещать контрастные и бесконтрастные изображения методом субтракции с последующим построением перфузионных карт. Возможность комплексной оценки состояния сосудистого русла, паренхимы и перфузии легких у пациентов с ХТЭЛГ позволяет преодолеть трудности диагностики при дистальном поражении, а также оценивать эффективность лечения [2].

Основные задачи инвазивной диагностики при ХТЭЛГ – определение тяжести ЛГ, уточнение характера поражения легочного русла с помощью ангиопульмонографии, выявление/исключение сопутствующей посткапиллярной ЛГ и ишемической болезни сердца (что позволяет решить вопрос об операбельности пациента) [7, 9]. Проведение катетеризации правых

отделов сердца без качественной ангиопульмонографии нецелесообразно. В российских рекомендациях по диагностике ХТЭЛГ прописаны основные принципы катетеризации правых отделов сердца и ЛА при ХТЭЛГ [6, 8]. Локтевой (кубитальный) доступ считается наиболее безопасным, уместно использовать ультразвуковую доплерографию при подготовке к пункции вены. Для корректного измерения среднего давления в легочной артерии необходимо тщательно откалибровать датчик: камера давления должна быть расположена на уровне средней подмышечной линии, что соответствует уровню предсердия. Для измерения давления заклинивания в легочной артерии используется многофункциональный термодилуционный катетер Свана-Ганца. Рекомендуется трехкратное измерение в нижнедолевых ветвях легочной артерии на максимальном выдохе. В случае тяжелой ХТЭЛГ при этой процедуре возможны технические проблемы из-за диффузного тромботического поражения дистальных ветвей сосуда. При невозможности измерения давления заклинивания в легочной артерии рекомендуется оценка конечно-диастолического давления в левом желудочке. Метод термодилуции является предпочтительным при измерении сердечного выброса, прямой метод по Фику – менее точным, но допустимым. При инвазивной ангиопульмонографии следует выполнять селективную ангиографию поочередно правой и левой легочных артерий в кино-режиме [12, 14]. Используется не менее двух проекций. Для съемки в прямой проекции целесообразно применять режим цифровой субтракции, что позволяет фиксировать снижение периферической (субплевральной) перфузии в капиллярную фазу ангиопульмонографии. Боковые проекции дают возможность более подробно, посегментарно оценить объем и тип поражения (проксимальный или дистальный). В ходе подготовки к тромбэндартерэктомии у пациентов старше 40 лет одновременно с ангиопульмонографией показана селективная коронарная ангиография.

Оценка функционального статуса и лабораторных показателей

На этапе IV диагностического поиска выполняются рутинные лабораторные тесты: биохимический (оценка функции почек, печени, содержания белка) и общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов) анализы крови, исследуются коагулограмма, уровни D-димера, антитромбина III, протеина С (для исключения тромбофилии), оценивают гормональную функцию щитовидной железы, определяют титр антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину) [7, 9]. Из всего спектра тромбофилических состояний особое внимание уделяется диагностике присутствия антифосфолипидных антител, повышенного содержания VIII фактора свертывания, дефицита протеинов С и S, антитромбина III, патологических изменений фибриногена и плазминогена, гомоцистеина [12]. Из

генетических маркеров наибольшей значимостью могут обладать мутации протромбина, фактора V, липопротеина (a).

Объективный анализ функциональных способностей пациентов необходим для оценки тяжести заболевания и динамики клинического состояния в результате лечения. При изучении толерантности к физическим нагрузкам оценивается функциональный класс и проводится тест 6-минутной ходьбы [7, 9]. Для характеристики тяжести заболевания используется функциональная классификация ВОЗ – модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), предложенной для лиц с недостаточностью кровообращения. Тест 6-минутной ходьбы, простой и дешевый, имеет важное прогностическое значение. Дистанция в этом тесте служит первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых исследований у пациентов с ХТЭЛГ и ЛАГ [5, 9, 13]. Из дополнительных методов в большинстве случаев, помимо исследования вен нижних конечностей, рекомендуется ультразвуковое исследование органов брюшной полости (для исключения объемных образований) и вен брахиоцефальной системы (особенно после катетеризаций центральных вен в анамнезе).

Хирургическое лечение

Операция легочной тромбэндартерэктомии – стандарт лечения ХТЭЛГ. Решение об операбельности основывается на тщательном анализе данных инвазивной диагностики, компьютерной ангиопульмонографии и сцинтиграфии легких, что позволяет оценить анатомические характеристики тромботического поражения и возможные риски вмешательства [12, 14]. Важно учитывать опыт специалистов, возраст и профиль сопутствующей патологии больного, гемодинамические показатели. Тромбэндартерэктомия выполняется с использованием аппарата искусственного кровообращения в условиях глубокой гипотермии и кардиopleгии с периодами остановки кровообращения с целью более полного удаления тромботического материала [6, 8, 16]. Госпитальная летальность при проведении оперативного вмешательства, по данным экспертных центров, составляет 1–5%. У большинства пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечается уменьшение симптомов и близкие к нормальным показатели гемодинамики. В отдаленном периоде 5-летняя выживаемость составляет 88–90%.

В последнее десятилетие возросла роль баллонной ангиопластики легочных артерий в случае невозможности тромбэндартерэктомии или сохранения ЛГ после операции. Баллонная ангиопластика представляет собой эндоваскулярное вмешательство, при котором проводится поэтапная дилатация пораженного сегмента легочной артерии под контролем ангиопульмонографии. К настоящему времени в ряде стран, включая Россию, накоплен определенный позитивный опыт, демонстрирующий улучшение функционального

статуса у пациентов с дистальной формой заболевания. У большинства больных удается снизить среднее давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление, а также уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) [3]. Трансплантация легкого/легких или комплекса «сердце–легкие» рассматривается 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 [7, 9]. Вместе с тем существуют конкретные факторы, влияющие на исходы ХТЭЛГ. Риск осложнений значительно выше у пациентов с резидуальной ЛГ после тромбэндартерэктомии. Общий уровень смертности после трансплантации составляет около 20%, независимо от типа пересадки органов – односторонняя, билатеральная или комбинация (сердце–легкие – с 5-летней выживаемостью около 50%.

Медикаментозное лечение

Поддерживающая медикаментозная терапия ХТЭЛГ включает оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапию.

Оральные антикоагулянты составляют основу медикаментозной терапии, назначаются пожизненно, в том числе у оперированных. Препаратом выбора здесь служит варфарин – антагонист витамина К [5, 7, 9]. Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы. При назначении варфарина целевым уровнем международного нормализованного отношения считается 2,5–3,5. В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с нестабильным уровнем международного нормализованного отношения, повышенным риском кровотечений или плохой переносимостью препарата, рекомендовано использовать низкомолекулярные гепарины. Лечение антикоагулянтами должно продолжаться вплоть до тромбэндартерэктомии. С этой целью больного переводят на лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами. Наиболее доступными низкомолекулярными гепаринами здесь можно назвать надропарин 15000 UAXaIC 2 раза в сутки и эноксапарин 1 мг/кг веса 2 раза в сутки.

Диуретики рекомендуются во всех случаях с декомпенсацией правого желудочка, позволяют улучшить клиническое состояние больных [4, 7]. Их дозы 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.

Низкая сатурация кислородом венозной крови у больных ХТЭЛГ связана с уменьшенным сердечным выбросом при незначительном нарушении вентиляционно-перфузионного соотношения [4]. У большинства пациентов выявляется слабая артериальная гипоксемия в покое. Оксигенотерапия рекомендуется больным с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких с достижением парциального давления кислорода в артериальной крови более 8 кПа на протяжении не менее 15 часов в сутки. Важно постоянно поддерживать сатурацию на уровне 90% и выше. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики и коррекции десатурации при физической нагрузке.

Снижение сократительной способности правого желудочка – один из важнейших механизмов прогрессирования сердечной недостаточности при ХТЭЛГ [7, 9]. 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.

Специфическая терапия, применяемая при ЛАГ, у пациентов с ХТЭЛГ не может заменить хирургическое вмешательство, однако играет важную роль в неоперабельных случаях или при остаточной ЛГ (резидуальная/персистирующая форма) после тромбэндартерэктомии, а также в случае отказа от оперативного лечения.

Предоперационная подготовка пациентов может включать назначение ЛАГ-специфической терапии сроком до трех месяцев для улучшения гемодинамического и функционального статуса. ЛАГ-специфические препараты с парентеральным и ингаляционным путем введения могут применяться интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде по решению оперирующей бригады.

Целесообразно решать вопрос о назначении ЛАГ-специфической терапии в экспертном центре по проблеме ЛГ после всех диагностических процедур, включая направление к хирургу-эксперту по тромбэндартерэктомии для подтверждения неоперабельности больного и исключения других причин ЛГ [5–7]. Во всех случаях через 3–6 месяцев после назначения препарата целесообразно оценить его эффективность с помощью доступных методов диагностики. Потенциал ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ обусловлен особенностями патогенеза заболевания, основывается на физиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этого заболевания с ЛАГ. При анализе гистологической картины дистальных легочных артерий у больных ХТЭЛГ в неокклюзированных областях могут развиваться неотличимые от ЛАГ признаки легочной артериопатии, в том числе плексиформные поражения. Как и при ЛАГ, у больных ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 в плазме крови, неполадки в системе

«тромбоксан–простациклин» и нарушение продукции оксида азота, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания [4, 5, 11, 12]. Современные ЛАГ-специфические препараты обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом дополнительных свойств – цитопротективных, антипролиферативных, антиагрегационных и др. [7, 9].

Патогенетическая терапия направлена на улучшение 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. Однако у пациентов с ХТЭЛГ здесь имеется очевидный дефицит доказательной базы. За последние 10–15 лет было проведено несколько пилотных и рандомизированных клинических исследований, которые продемонстрировали возможность различных ЛАГ-специфических препаратов улучшать толерантность к физическим нагрузкам и гемодинамические параметры у лиц с ХТЭЛГ. В настоящее время в качестве препарата первой линии для терапии неоперабельных и резидуальных форм ХТЭЛГ можно рассматривать единственный официально одобренный препарат из класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат [5, 10].

Риоцигуат – первый представитель класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы с двойным механизмом действия [10]. С одной стороны, напрямую, независимо от эндогенного оксида азота, он стимулирует растворимую гуанилатциклазу, с другой стороны – повышает чувствительность фермента к эндогенному оксиду азота. За счет повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферативного, воспалительного и фиброзного эффектов, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ. В рандомизированном исследовании II фазы риоцигуат у больных ХТЭЛГ вызывал достоверное снижение легочного сосудистого сопротивления к 12-й неделе терапии, а также значительный прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы [7, 9]. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании III фазы CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Trial-1) изучалась эффективность риоцигуата у 261 человека с неоперабельной формой заболевания и резидуальной ЛГ после тромбэндартерэктомии (27% больных). Все пациенты, ранее не получавшие ЛАГ-специфические препараты, были рандомизированы для получения риоцигуата или плацебо в соотношении 2:1. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки. Каждые две недели в зависимости от уровня артериального давления и симптоматики осуществлялась титрация дозы до максимальной – 2,5 мг 3 раза

в сутки, – которая была достигнута в 77% случаев. К 16-й неделе лечения риоцигуат обеспечивал прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 46 м по сравнению с плацебо (первичная конечная точка) [10]. Причем улучшение результатов теста 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 (легочное сосудистое сопротивление, среднее давление в легочной артерии, сердечный индекс), уровней мозгового натрийуретического пептида, функционального класса, 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 двухлетнего наблюдения за больными, получавшими препарат, доказали стабильный положительный эффект терапии: в 86% случаев не отмечалось признаков клинического ухудшения, выживаемость пациентов составила 96% [4]. Наиболее частыми побочными эффектами были диспепсия, головокружения, головные боли. С 2014 г. риоцигуат одобрен в нашей стране для лечения не только ЛАГ, но и неоперабельных и резидуальных форм ХТЭЛГ.

Простаноиды – перспективная группа препаратов, которые, помимо вазодилатирующего эффекта, обладают антиагрегационным, противовоспалительным, антипролиферативным действием [7, 9]. 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 пациентов 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 неоперабельной ХТЭЛГ [18]. 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) [9]. 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 и толерантность к физическим нагрузкам,

достоверно снижал легочное сосудистое сопротивление и частоту клинических событий. При использовании ультразвуковых небулайзеров длительность ингаляции составляла 5–10 мин. Илопрост отличается хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы и боли в челюсти. С 2010 г. его ингаляционная форма одобрена для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ в нашей стране. В настоящее время ингаляционный илопрост является препаратом 2-й линии для постоянного лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или ее резидуальной формой после тромбэндартерэктомии. Препарат рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии. Ингаляционный илопрост предназначен для применения в раннем послеоперационном периоде: при сохранении резидуальной ЛГ (легочное сосудистое сопротивление более $500 \text{ дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$) целесообразно назначение по схеме: 2 мл (1 ампула, 10 мкг) каждые 2–3 часа через контур искусственной вентиляции легких – до 9 ингаляций в сутки.

Антагонист рецепторов эндотелина – эндотелин-1-пептид эндотелиального происхождения – обладает мощным вазоконстрикторным и митогенным свойствами в отношении гладкомышечных клеток. Его эффекты реализуются за счет воздействия на два типа рецепторов: типа А, локализирующихся на гладкомышечных клетках, и типа В – на эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Активация А- и В-рецепторов гладкомышечных клеток оказывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция рецепторов способствует клиренсу эндотелина-1 в легких, увеличению продукции оксида азота и освобождению простаглицлина. Активация системы эндотелина у больных ЛГ является обоснованием для использования антагонистов рецепторов к эндотелину, блокирующих его рецепторы. Бозентан – первый препарат из класса антагонистов рецепторов эндотелина неселективного действия, блокирующий оба типа рецепторов. В целом ряде рандомизированных исследований доказаны позитивные эффекты препарата у пациентов с ЛАГ – улучшение толерантности к физическим нагрузкам и функционального класса, гемодинамических и эхокардиографических параметров, увеличение времени до развития клинического ухудшения. В нашей стране с 2006 г. бозентан рекомендован для лечения больных идиопатической ЛГ, ЛАГ вследствие системной склеродермии без существенного легочного фиброза, при синдроме Эйзенменгера. 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 [13]. У 157 больных с неоперабельной ХТЭЛГ терапия бозентаном в течение 16 недель приводила к улучшению таких показателей легочной гемодинамики,

как легочное сосудистое сопротивление и сердечный индекс. При этом влияние препарата на дистанцию 6-минутной ходьбы (+2 м) оказалось недостоверным. Функциональный класс и время до развития клинического ухудшения в результате терапии бозентаном по сравнению с плацебо существенно не менялись. Повышение уровня трансаминаз, отмеченное примерно у 10% больных, было дозозависимым и обратимым после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом гепатотоксического эффекта бозентана считается 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 его контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта.

Мацитентан – неселективный антагонист рецепторов эндотелина с тканевой специфичностью. В октябре 2013 г. препарат был одобрен Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) для лечения больных с ЛАГ (группа 1) с целью предотвращения прогрессирования болезни (смерть, потребность в назначении парентеральных простаноидов, клиническое ухудшение ЛАГ – уменьшение дистанции 6-минутной ходьбы, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ-специфической терапии) [9]. Совсем недавно были анонсированы позитивные результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования MERIT-1 (Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension) фазы 2 [11]. 80 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ II–IV функционального класса (ВОЗ), легочное сосудистое сопротивление по меньшей мере $400 \text{ дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$ и дистанцией 6-минутной ходьбы 150–450 м рандомизировались для лечения мацитентаном (10 мг/сутки) или плацебо в соотношении 1: 1. Лечение ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, пероральными или ингаляционными простаноидами было разрешено для пациентов с функциональным классом III–IV. Первичной конечной точкой была установлена динамика легочного сосудистого сопротивления к 16-й неделе, выраженная в процентах от исходного. В группе мацитентана (40 человек) легочное сосудистое сопротивление снизилось на $206 \text{ дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$ (73%), в группе плацебо – на $86 \text{ дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$. Наиболее частыми побочными эффектами в группе мацитентанта оказались периферические отеки (у 9 человек) и снижение уровня

Таблица 4

Рекомендации по лечению пациентов с ХТЭЛГ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Всем пациентам рекомендована пожизненная антикоагулянтная терапия	I	C
Оценку операбельности и тактики лечения рекомендуется проводить в экспертных центрах консилиумом врачей	I	C
Оценку операбельности и определение других стратегий лечения рекомендуется проводить мультидисциплинарной командой экспертов	I	C
Легочная тромбэндартерэктомия в условиях глубокой гипотермии с остановки 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 тромбэндартерэктомии	I	B
ЛАГ-специфические препараты могут быть назначены при неоперабельной форме заболевания по оценке команды хирургов, включающей, как минимум, одного опытного хирурга с опытом тромбэндартерэктомии или при резидуальной ЛГ после тромбэндартерэктомии	IIb	B
Баллонная ангиопластика ЛА может быть рассмотрена в случае неоперабельности или резидуальной формы ЛГ после тромбэндартерэктомии	IIb	C

гемоглобина (у 6 человек). Таким образом, можно ожидать, что мацитантан в ближайшее время получит новое показание – неоперабельная ХТЭЛГ, в отличие от амбризентана – селективного антагониста рецепторов эндотелина, который у этой категории больных в исследовании AMBER-I (Ambrisentan for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) оказался малоэффективным.

Силденафил – мощный селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, одобренный в нашей стране в 2011 г., предотвращая деградацию циклического гуанозинмонофосфата, вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа обладают антипролиферативным эффектом. К настоящему времени накоплены данные, демонстрирующие его хорошую переносимость и эффективность у больных легочной гипертензией различной этиологии. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при идиопатической и ассоциированной легочной артериальной гипертензии, ХТЭЛГ в разовых дозах 25–75 мг 2–3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики и повышение толерантности к физическим нагрузкам. В рандомизированном исследовании у 19 больных ХТЭЛГ показано его влияние на легочное сосудистое сопротивление при отсутствии значимой динамики дистанции 6-минутной ходьбы [21].

Эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при хронической тромбэмболической легочной гипертензии не доказана. В качестве дополнительной терапии этот класс препаратов востребован при сопутствующей артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца.

Алгоритм ведения пациентов

После установления диагноза начальные мероприятия связаны с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии.

Решение о выборе лечебной тактики должно приниматься в экспертном центре по проблеме ХТЭЛГ в результате междисциплинарного консилиума, включающего терапевтов, рентгенологов, кардиохирургов, обладающих достаточным опытом оперативного лечения этого заболевания (табл. 4).

Пациенты с верифицированным диагнозом должны пожизненно получать антикоагулянты (рис. 3). Предпочтительно назначение непрямых антикоагулянтов. Препаратом выбора служит варфарин с достижением целевого международного нормированного отношения

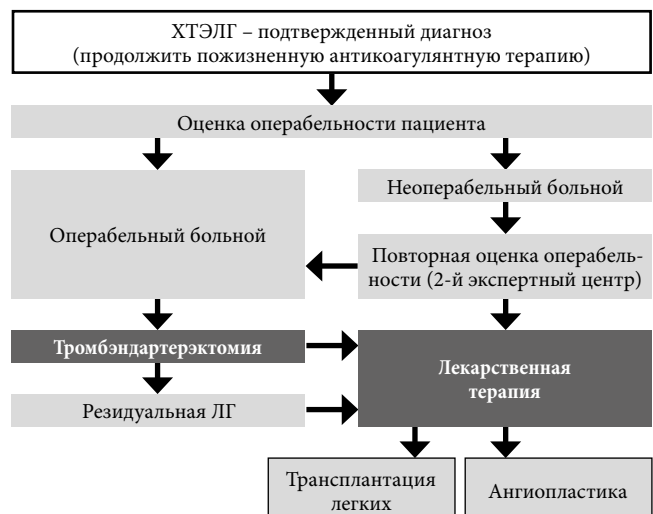


Рис. 3. Тактика ведения больных с ХТЭЛГ.

2,5–3,5. Эффективность других антикоагулянтов не доказана или находится в процессе исследования.

Легочная тромбэндартерэктомия показана всем пациентам с ХТЭЛГ, которые оцениваются в экспертном центре как операбельные. В случае признания пациента неоперабельным требуется повторная оценка операбельности во втором экспертном центре.

Классический вариант эндартерэктомии проводится с использованием искусственного кровообращения, глубокой гипотермии, кардиopleгии. Для наиболее полного удаления тромботического материала применяются периоды полной остановки кровообращения, не превышающие общепринятые лимиты безопасности. Практически во всех случаях вмешательство выполняется в варианте двусторонней эндартерэктомии. Проведение операций в другом формате и условиях может сопровождаться высоким количеством осложнений и выполняться только в клиниках, имеющих значительный опыт подобных манипуляций.

ЛАГ-специфическая терапия может быть назначена в экспертном центре по проблеме ЛГ после соответствующих диагностических процедур, включая направление к хирургу-эксперту по тромбэндартерэктомии, для подтверждения неоперабельности больного и исключения других причин ЛГ. Предоперационная подготовка больного может включать назначение ЛАГ-специфической терапии сроком до трех месяцев. 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.

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. Антагонисты рецепторов эндотелина и силденафил рассматриваются в качестве лекарственных препаратов 3-й линии. Через 3–6 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 легочной тромбэндартерэктомии. Трансплантация легкого/легких или комплекса «сердце–легкие» показана больным ХТЭЛГ при неадекватном клиническом эффекте медикаментозной терапии и должна проводиться только в экспертных центрах.

Заключение

Рассмотрим требования к экспертному центру по проблеме хронической тромбоэмболической легочной

гипертензии [6, 14]. Это чрезвычайно важный аспект оптимизации медицинской помощи для данной категории больных, поскольку задача формирования структуры экспертных центров остро обозначена в нашей стране. На сегодняшний день успешные тромбэндартерэктомии проводятся в Национальном медицинском исследовательском центре им. Е.Н. Мешалкина (группа проф. А.М. Чернявского) и Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии (группа академика РАН Р.С. Акчурина). В соответствии с российскими рекомендациями экспертным по проблеме хронической тромбоэмболической легочной гипертензии может быть центр, выполняющий более 20 тромбэндартерэктомий в год с уровнем смертности менее 10%. Статус экспертного присваивается центру, занимающемуся кардиоторакальной хирургией, обладающему специалистами (кардиологи, пульмонологи) с опытом ведения пациентов с различными формами легочной гипертензии, диагностическим арсеналом (вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, эхокардиография, компьютерная ангиография легочной артерии, магнитно-резонансная томография, катетеризация правых отделов сердца и ангиопульмонография). Для обеспечения тромбэндартерэктомии необходимы опытные анестезиологи, наличие экстракорпоральной мембранной оксигенации и эндоскопической службы. Важна оценка собственных результатов, публикации, обмен опытом, возможность обсуждения пациентов с ведущими специалистами, а также участие в клинических исследованиях.

Достижение послеоперационной смертности менее 10% реально только при интенсивном образовательном процессе и постоянном обучении на базе ведущих центров. Влияние опыта оперативного лечения и количества хирургических вмешательств на результаты тромбэндартерэктомии подтверждено в международном регистре хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: летальность в центрах с проведением до десяти тромбэндартерэктомий в год достигала 7,4%, в то время как смертность в экспертных центрах, выполняющих более 50 операций в год, составила 3,5% [14, 20]. Таким образом, эффективное решение задач ранней диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, накопление опыта хирургического и инструментального лечения в экспертных центрах, рациональное применение специфической терапии – реальный путь к улучшению результатов лечения данной категории пациентов.

Литература / References

1. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е. [др.]. Перфузионная сцинтиграфия легких у больных с легочной гипертензией различной этиологии // Евразийский кардиологический журнал. 2015. № 4. С. 21–25.
Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Samoylenko L.E. [et al.]. Perfusion lung scintigraphy in patients with pulmonary hypertension of various etiologies // Eurasian Cardiological Journal. 2015. No. 4. P. 21–25.
2. Веселова Т.Н., Демченкова А.Ю., Мартынюк Т.В. [др.]. Оцен-

- ка сосудистого русла и перфузии легких у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с помощью субтракционной КТ-ангиопульмонографии: результаты предварительного исследования // *Терапевтический архив*. 2017. № 89 (4). С. 8–14.
- Veselova T.N., Demchenkova A.Yu., Martynyuk T.V. [et al.]. Evaluation of the vascular bed and perfusion of the lungs in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using subtractive CT angiopulmonography: the results of a preliminary study // *Therapeutic Archive*. 2017. No. 89 (4). P. 8–14.
3. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Мартынюк Т.В. [др.]. Транслуминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России) // *Consilium Medicum*. 2015. № 10. С. 61–66.
Danilov N.M., Matchin Yu.G., Martynyuk T.V. [et al.]. Transluminal balloon angioplasty of pulmonary arteries in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (first experience in Russia) // *Consilium Medicum*. 2015. No. 10. P. 61–66.
 4. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. На пути оптимизации подходов к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // *Consilium Medicum*. 2016. № 5. С. 53–58.
Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. On the way of optimization of approaches to treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Consilium Medicum*. 2016. No. 5. P. 53–58.
 5. Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Чазова И.Е. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // *Атеротромбоз*. 2015. № 1. С. 87–98.
Martynyuk T.V., Dadacheva Z.Kh., Chazova I.E. Possibilities of drug treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Atherothrombosis*. 2015. No. 1. P. 87–98.
 6. Мершин К.В., Акчурин Р.С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия // *Легочная гипертензия / под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика*. 2015. С. 563–606.
Mershin K.V., Akchurin R.S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Pulmonary Hypertension / I.E. Chazova, T.V. Martynyuk (eds.). M.: Practice*, 2015. P. 563–606.
 7. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. [др.]. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // *Терапевтический архив*. 2014. № 9. С. 4–23.
Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. [et al.]. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Therapeutic archive*. 2014. No. 9. P. 4–23.
 8. Чернявский А.М. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия // *Легочная гипертензия / под ред. С.Н. Авдеева. М.: ГЭОТАР-Медиа*, 2015. С. 281–323.
Chernyavsky A.M. Chronic postembolic pulmonary hypertension // *Pulmonary hypertension / ed. by S.N. Avdeev. Moscow: GEOTAR-Media*, 2015. P. 281–323.
 9. Galiè N., Hoeper M., Humbert M. [et al.]. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, No. 1. P. 67–119.
 10. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. [et al.]. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, No. 4. P. 319–329.
 11. Ghofrani H.A., Simonneau G., D'Armini A.M. [et al.]. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Lancet Respir. Med.* 2017. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30305-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30305-3) (date of access: 11.09.2017).
 12. Hoeper M.M., Mayer E., Simonneau G. [et al.]. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Circulation*. 2006. Vol. 113. P. 2011–2020.
 13. Jais X., D'Armini A.M., Jansa P. [et al.]. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopERable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52, No. 25. P. 2127–2134.
 14. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. [et al.]. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. P. D92–D99.
 15. Lang I., Simonneau G., Pepke-Zaba J. [et al.]. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case-control study // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 110. P. 83–91.
 16. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. [et al.]. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 141. P. 702–710.
 17. Mehta S., Helmersen D., Provencher S. [et al.]. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline // *Can. Respir. J.* 2010. Vol. 17, No. 6. P. 301–334.
 18. Olschewski H., Simonneau G., Galiè N. [et al.]. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347, No. 5. P. 322–329.
 19. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. [et al.]. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 2257–2264.
 20. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. [et al.]. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry // *Circulation*. 2011. Vol. 124. P. 1973–1981.
 21. Reichenberger F., Voswinkel R., Enke B. [et al.]. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30. P. 922–927.
 22. Tunariu N., Gibbs S.R., Win Z. [et al.]. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension // *J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 48. P. 680–684.

Поступила в редакцию 25.10.2017.

PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

I.E. Chazova, T.V. Martynyuk

National medical research center of cardiology (15a 3rd Cherepovskaya St. Moscow 121552 Russian Federation)

Summary. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a precapillary form of pulmonary hypertension in which chronic obstruction of large/ middle pulmonary arteries and secondary changes in the microcirculatory bed of the lungs lead to a progressive increase in pulmonary vascular resistance and pulmonary artery pressure followed by the development of severe right heart failure. CTEPH is a unique form of pulmonary hypertension, because it is potentially treatable with surgical treatment. This review presents the main statements of the national guidelines on the diagnosis and treatment of CTEPH 2015, addresses the problematic issues associated with the tasks of early diagnosis and effective treatment such as pulmonary tromboendarterectomy, rational supportive and specific therapy, balloon angioplasty of the pulmonary arteries and lung/ heart-lung complex transplantation. Algorithms for diagnosing and managing CTEPH patients are also proposed as the requirements for an expert center for CTEPH.

Keywords: pulmonary embolism, pulmonary arterial hypertension, tromboendarterectomy, drug treatment

Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 6–16.