

# Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: терапевтические аспекты

## Особенности течения, диагностики и современные подходы к лечению

**Е.О. Крахмалова**

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Тромбоэмболическая болезнь (ТБ) – единый патологический процесс, основными звеньями которого являются: острый венозный тромбоз (ОВТ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), посттромбофлебитический синдром (хроническая венозная недостаточность), хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ) [1].

ТЭЛА – патологический симптомокомплекс, развивающийся вследствие острой обструкции легочных артерий (ЛА) тромбоэмболами, источником которых является система глубоких вен. Актуальность проблемы ТБ обусловлена тем, что ТЭЛА, как наиболее грозное ее проявление, занимает 3 место в общей структуре причин внезапных летальных исходов. По данным Европейского общества кардиологов (ESC, 2007), частота госпитализации больных ТЭЛА составляет 60-100 тыс./год (в Украине – около 100 тыс./год) [2].

Согласно данным ESC 2008 г. летальность при ТЭЛА достигает 20-28% [3], отечественные эксперты в области ТБ приводят аналогичные цифры по Украине – 20-25% [4].

Причиной смерти при ТЭЛА является острое легочное сердце. Наиболее удручающим является тот факт, что около 50% случаев ТЭЛА не диагностируются при жизни. Речь идет не только о фатальных, молниеносных и массивных формах ТЭЛА, но и о том огромном количестве пациентов, которые страдают недиагностированными, рецидивирующими формами немассивных ТЭЛА и которые являются частыми пациентами терапевтов, пульмонологов, кардиологов [5].

К факторам, предрасполагающим к развитию венозных тромбозов и ТЭЛА, относится иммобилизация, даже кратковременная, дисбаланс в системе

гемостаза. Эмболические осложнения могут развиваться при легочной патологии (специфической и неспецифической), осложняя течение основного заболевания и усугубляя проявления легочно-сердечной недостаточности. Данное осложнение развивается у 15-30% после больших хирургических и у 50-70% после ортопедических вмешательств [6]. Тромбоэмболические осложнения у кардиохирургических пациентов после вальвулопластики и аорто-коронарного шунтирования описаны в 20% случаев [7]. В группу риска относят также беременных, у которых тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА встречаются почти в 5 раз чаще, чем у небеременных женщин соответствующего возраста [8]. Данная патология наблюдается также у женщин, принимающих оральные контрацептивы, частота ее колеблется от 0,3 до 1-2 на 10 тыс. ежегодно [9].

Последние исследования выявили неблагоприятное влияние на риск возникновения ТГВ заместительной гормональной терапии, применяемой в постменопаузальном периоде – 15 на 10 тыс. леченых женщин ежегодно. К независимым факторам риска ТГВ и ТЭЛА относят курение. Частота возникновения ТГВ в сочетании с ТЭЛА повышается с возрастом, однако эту тенденцию можно объяснить увеличением с возрастом количества факторов риска ТГВ (онкологические и хронические легочные заболевания, инфаркт миокарда, патология печени, застойная сердечная недостаточность и пр.) [10, 11]. 45-50% больных с ТЭЛА имеют сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, предрасполагающие к развитию тромбов и эмболов в ЛА. К ним в первую очередь можно отнести ревматизм, особенно в активной фазе, с наличием митрального стеноза и мерцательной аритмии,

инфекционный эндокардит, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, тяжелые формы неревматических миокардитов, кардиомиопатии [12].

Давно подтверждено сочетание ТГВ и онкологической патологии, а недавние исследования продемонстрировали, что у 10% больных с идиопатической ТЭЛА присутствует злокачественное заболевание. ТЭЛА как осложнение рецидивирующих тромбозов верхних и нижних конечностей наблюдается при злокачественных новообразованиях (паранеопластический синдром): раке поджелудочной железы, легких, желудка [13]. Этиологическим фактором ТЭЛА может быть генерализованный септический процесс вследствие развития гиперкоагуляционной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [14]. Имобилизация больных, статическое положение нарушают венозный возврат, замедляют и редуцируют кровоток. Стаз способствует выделению тромбопластина, повреждает функцию эндотелия, так как нарушается доставка в эндотелиоциты кислорода и нутриентов. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что стагнирующие тромбоциты обладают гораздо большей возможностью, чем в норме, активизировать гиперкоагуляцию. Важными факторами при этом являются кровопотеря и повреждение интимы сосудов [15, 16].

Несмотря на то что использование в клинической практике антикоагулянтной и тромболитической терапии привело к ощутимому снижению числа фатальных исходов ТЭЛА [17], общее число эмболических осложнений почти не меняется и смертность больных все еще высока. Это обусловлено тем, что тромбозы вен как основного источника легочной эмболии и сама ТЭЛА в большинстве случаев носят рецидивирующий характер, что, по-видимому, связано с поддержанием в организме хронического протромботического состояния, механизмы которого требуют изучения [18, 19].

Серьезным, прогностически неблагоприятным осложнением ТЭЛА является ХПЭЛГ. Согласно последней классификации легочной гипертензии (ЛГ) (2004), которая является модификацией существовавшей классификации ВОЗ (1998), ХПЭЛГ — одна из разновидностей ЛГ — патологического состояния, в основе которого лежит повышение сопротивления току крови в малом круге кровообращения на любом из его участков. Диагноз ЛГ устанавливают, когда величина среднего давления в легочной артерии (ЛАСр) превышает 25 мм рт. ст. в покое и 30 мм рт. ст. при физической нагрузке [20].

Кто же он, пациент с тромбоемболической болезнью, в частности с ХПЭЛГ? Ответить на этот

вопрос правильно и своевременно — значит спасти или продлить жизнь тысячам «диагностически неясным больным».

В странах Западной Европы, США созданы целые ассоциации по легочной гипертензии, куда входят и врачи, и пациенты ([www.pasassociation.org](http://www.pasassociation.org); [www.phassociation.uk.com](http://www.phassociation.uk.com)). Ведется пропаганда соответствующего образа жизни, дискутируются преимущества и недостатки различных подходов и схем лечения, проводятся беседы врачей и больных в режиме on-line [21]. В Украине, к огромному сожалению, большое число врачей, особенно первичного звена, мало информированы о данной проблеме, и в этом, пожалуй, заключается основная причина неоказания надлежащей медицинской помощи этому тяжелому контингенту больных.

**ХПЭЛГ** — грозное и прогностически неблагоприятное осложнение 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 [22].

До недавнего времени считалось, что ТЭЛА не вызывает каких-либо серьезных последствий, если больной выжил после медикаментозного лечения. Однако проведенное многоцентровое исследование ICOPER, (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) [23], включившее 2454 пациента с диагнозом ТЭЛА, находившихся на лечении в 52 стационарах, продемонстрировало, что высока вероятность неблагоприятного исхода и в отдаленном периоде после эпизода острой ТЭЛА. Так, через 3 месяца 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) [24].

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

Впервые о связи ЛГ с предшествующей ТЭЛА и об эмболическом характере поражения стали говорить около 20 лет назад. Это было вызвано появлением новых, прогрессивных диагностических технологий, новых концепций в гемостазиологии, открытием многофункциональности сосудистого эндотелия. Тогда же появились первые сообщения об успешном хирургическом лечении ХПЭЛГ [25].

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 увеличила данный показатель. В настоящее время, по данным различных исследователей, частота ХПЭЛГ колеблется от 1% до 15% [26].

Патоморфологическим субстратом ХПЭЛГ являются нелизированные тромбоемболы (ТЭ), которые вызывают обструкцию артерий МКК различной степени выраженности. В настоящее время нет единой точки зрения на процесс формирования хронической окклюзии легочного ствола и его главных ветвей после перенесенной тромбоемболии. Некоторые авторы обращают внимание на отсутствие в анамнезе таких больных клинических признаков массивной ТЭЛА. Это одна из главных причин плохого выявления ХПЭЛГ. Между тем известно, что массивная ТЭЛА может протекать субклинически, без яркой симптоматики. Многочисленные исследования убедительно показали, что ТЭЛА клинически правильно диагностируют лишь у 1/3 пациентов [27].

По мнению В.С. Савельева, А.И. Кириенко и соавт. [28], 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 месяца 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 [29].

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 [31].

Гипертензия МКК развивается не у всех больных со стенозами и окклюзиями ЛА. В 8% случаев постэмболического поражения 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 дефицит объема циркулирующей крови, неизменные реологические свойства крови, нормальный уровень элиминации норадреналина в легких и сбалансированная активация депрессорных вазоактивных систем [32]. У большинства пациентов с окклюзионно-стенозическими 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 [33].

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* [34].

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 прогрессирующее ХПЭЛГ с течением времени и недостаточное обратное развитие процесса после операции тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) [35]. Вместе с тем при оперативном лечении больных с ХПЭЛГ российские и зарубежные исследователи [36, 37] не выявили свежие тромботические массы 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 окклюзирует его ветви. Со временем тромбоэмбол плотно срастается с сосудистой стенкой и покрывается слоем неointимы. 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.

Как уже отмечалось, морфологическим субстратом ХПЭЛГ является ТЭ с явлениями соединительнотканной трансформации. Организация венозного тромба в фиброзную ткань сопровождается разрушением интимы и инфильтрацией меди артериальных сосудов. 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, какой развивается при первичной ЛГ и при синдроме Эйзенменгера [38]. Образовавшийся в результате тромб может быть хорошо визуализирован при ангиографическом исследовании и КТ.

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 первичной ЛГ. Данную гипотезу подтверждают следующие факты: низкая корреляция между степенью центральной обструкции и степенью ЛГ, доказанное прогрессирование ЛГ при отсутствии рецидивирующей ТЭЛА [39], перераспределение легочного кровотока после ТЭЭ из непораженных областей к оперированным зонам из-за более высокого сосудистого сопротивления в нетромбированных областях, выявление признаков легочной васкулопатии при гистологических исследованиях в виде гипертрофии меди, утолщения интимы и плексиформных поражений, персистирующая ЛГ у 10% пациентов после проведенной эндартерэктомии [40].

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. Развившаяся постобструктивная легочная васкулопатия представляла собой развитие прекапиллярных бронхопульмональных сосудистых анастомозов, ремоделирование легочных сосудов и эндотелиальную дисфункцию [41].

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. На поздних стадиях развиваются необратимые органические поражения сосудистого русла легких [42].

#### Диагностика и методы лечения ХПЭЛГ

Предварительный диагноз ХПЭЛГ устанавливается на основании клинической симптоматики – наличие 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 тромбоэмболии, которые, как правило, обнаруживают более чем у половины пациентов с ХПЭЛГ. Иногда в анамнезе присутствуют пневмония или плеврит, которые также являются следствием ТЭЛА.

В литературе нет единого мнения о возрасте больных, страдающих данным заболеванием. При проведении аутопсий выявляли постэмболические поражения ЛА как у 15-летних подростков, так и пациентов старше 80 лет [43]. По данным В.Г. Мишалова и А.И. Осадчего (2004) [44], средний возраст больных с ХПЭЛГ составил  $48 \pm 7,4$  года. Нами было проведено собственное наблюдение за 256 пациентами, перенесшими различные формы ТЭЛА, в результате которого был «нарисован» портрет пациента с ХПЭЛГ.

Итак, согласно нашим наблюдениям, больной ХПЭЛГ – пациент среднего возраста с хронической недостаточностью глубоких вен нижних конечностей. Как правило, первое проявление венозной патологии у женщин – последний триместр беременности

и ранний послеродовой период. У мужчин первые симптомы венозной недостаточности также возникают в молодом возрасте (25–30 лет). Пациента периодически беспокоят болезненность и отечность одной или обеих нижних конечностей. Иногда возникают беспричинные кашель, умеренная одышка. Рентгенологически часто выявляют пневмонический инфильтрат. Лечится по месту жительства (без видимого улучшения) по поводу хронического бронхита, пневмонии. Клиника ТЭЛА (как правило, массивной или субмассивной с наличием в большинстве случаев инфаркт-пневмонии) развивается через 6–8 лет после первых проявлений патологических изменений в венах нижних конечностей. Среди факторов риска доминируют: наследственная предрасположенность (варикозная и тромбофлебитическая болезнь у ближайших родственников), малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела. У мужчин существенную роль играет частое употребление алкоголя. Для женщин фактором риска является прием пероральных контрацептивов.

При анализе данных анамнеза больного ХПЭЛГ, на наш взгляд, принципиально важным является подробный сбор информации. Так, часто признаки того, что уже в течение нескольких лет у пациента отмечаются симптомы немассивной ТЭЛА, маскирующиеся под хронический рецидивирующий бронхит и пневмонию, не учитываются. Эпизод ТЭЛА с развернутой клинической картиной трактуется как первичный, хотя налицо рецидивирующее течение. Огромное значение имеет своевременное выявление больных с наследственной предрасположенностью и назначение им профилактического лечения в период предполагаемых хирургических вмешательств, в случаях травматических повреждений, проведение диспансерного контроля за пациентами из группы риска [45].

Большое значение имеет правильное ведение пациентов с перенесенной ТЭЛА на амбулаторном этапе лечения. Согласно собственным наблюдениям только половина из них продолжала принимать пероральные антикоагулянты в течение 3–6 месяцев после выписки из стационара под контролем коагулограммы, что также явилось отягчающим фактором развития ХПЭЛГ.

Нами были установлены (в рейтинговом порядке) предикторы формирования ХПЭЛГ после острого эпизода ТЭЛА (Е.О. Крахмалова, 2006). К ним следует отнести: рецидивирующий характер ТЭЛА, давность венозной патологии более 6 лет, перенесенные массивная и субмассивная формы ТЭЛА, отягощенную наследственность по венозной

патологии, нерегулярный (краткосрочный) прием непрямых антикоагулянтов после ТЭЛА, злоупотребление алкоголем, избыточную массу тела, прием пероральных контрацептивов до и после ТЭЛА, развитие ТЭЛА во время родов и в раннем послеродовом периоде [46].

Результаты собственных наблюдений позволили выделить три клинических варианта течения ХПЭЛГ: с преобладанием легочного синдрома (54,9%), с преобладанием кардиального синдрома (31,2%) и смешанный (9,4%).

При первом варианте, с преобладанием легочного синдрома, больного беспокоят кашель, иногда с кровохарканьем, одышка с приступами резкого удушья, боли в грудной клетке плевритического характера (усиливающиеся на вдохе), периодически — субфебрилитет. Данный вариант течения ХПЭЛГ требует проведения дифференциальной диагностики с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).

У пациентов с кардиальным вариантом течения ХПЭЛГ, как и при легочном варианте, во всех случаях присутствует одышка, однако она, как правило, сочетается с загрудинными болями и возникает при физической нагрузке. У части больных отмечается антиангинальный эффект от приема нитроглицерина или дигидропиридиновых антагонистов кальция. В этой группе нередко встречаются нарушения сердечного ритма, чаще в виде экстрасистолии или пароксизмов фибрилляции предсердий. Данный вариант ХПЭЛГ следует дифференцировать с воспалительными заболеваниями миокарда, ишемической болезнью сердца, вторичными кардиомиопатиями.

При смешанном варианте ХПЭЛГ больных беспокоят одышка, периодически возникающие кашель, боли в грудной клетке, нарушения сердечного ритма, чаще в виде экстрасистолических пароксизмов.

Необходимо отметить, что одышка, являющаяся маркером дыхательной и кардиальной недостаточности, присутствует у всех пациентов с ХПЭЛГ. Степень ее выраженности варьирует от незначительной, возникающей при интенсивных физических нагрузках (подъем по лестнице, ходьба в быстром темпе, домашняя работа, работа в огороде и др.), до выраженных проявлений при малейшей физической активности. У 59% больных ХПЭЛГ согласно собственным наблюдениям одышка носит постоянный характер и присутствует в покое. Корреляционный анализ показал сильную связь данного симптома с величиной среднего давления в легочной артерии ( $r=0,72$ ) и фракцией выброса правого желудочка ( $r=0,69$ ), измеренными методом

эхокардиографии (ЭхоКГ). Не замечено достоверной корреляции степени выраженности одышки с формой перенесенной ТЭЛА (массивная, немассивная), однако выявлена средней силы обратная корреляция между сохраняющейся одышкой после острого эпизода ТЭЛА и фактом проведения тромболитической терапии в течение первых суток заболевания ( $r = -0,52$ ).

Присутствие одышки у подавляющего большинства больных, перенесших ТЭЛА, возможно объяснить несколькими причинами: во-первых, при детальном расспросе больных было установлено, что пароксизмы одышки, более в груди, реже кашля имели место у 36% пациентов до первого клинически диагностированного эпизода ТЭЛА. Данный факт наводит на мысль об уже перенесенных стертых формах немассивной ТЭЛА. Вторая причина сохраняющейся одышки и снижения трудоспособности в отдаленном периоде после ТЭЛА – дистрофические и ишемические поражения миокарда ПЖ. Согласно литературным данным при массивной легочной эмболии ПЖ ишемизирован в различной степени, вплоть до развития в нем очаговых изменений. Третья причина – невозможность в ряде случаев проведения своевременных и полноценных лечебных мероприятий (противопоказания к тромболитису, поздний тромболитизис и т.п.). В таких случаях не происходит полного рассасывания тромботических масс и окклюзия легочного русла продолжает сохраняться. Появление одышки через какой-то промежуток времени после острой ТЭЛА можно объяснить способностью легочного артериального русла некоторое время компенсировать повышенное внутрисосудистое давление снижением сосудистого сопротивления.

В отличие от пациентов с ХПЭЛГ при ЛГ вследствие ХОЗЛ в клинической картине заболевания преобладает кашель. Последний является постоянным симптомом и носит преимущественно сухой характер, у больных ХОЗЛ чаще, чем у пациентов с ХПЭЛГ, повышается температура тела до субфебрильных цифр. Существенным является четкая зависимость тяжести клинической симптоматики у больных с бронхопульмональной ЛГ с фактом курения и длительностью курения более 20 пачко-лет ( $r = 0,75$ ). У больных с ХПЭЛГ такая зависимость не отмечается ( $r = 0,21$ ).

Важными для установления причины ЛГ являются результаты спирографического исследования. К наиболее показательным следует отнести: FVC (ФЖЕЛ) – форсированную жизненную емкость легких, FEV<sub>1</sub> (ОФВ<sub>1</sub>) – объем форсированного выдоха за 1 с и отношение FEV<sub>1</sub>/FVC (%).

Как известно, признаками обструкции являются снижение ОФВ<sub>1</sub> < 80% от должного, ФЖЕЛ < 80%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 70%. Благодаря хорошей воспроизводимости и простоте измерения ОФВ<sub>1</sub> является общепринятым показателем для оценки степени обструкции при ХОЗЛ. Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества на основе этого показателя определяется степень тяжести ХОЗЛ. Легкая степень тяжести – ОФВ<sub>1</sub> > 70% должных величин, средняя – 50–69%; тяжелая степень – < 50%. Несмотря на одышку, у 82% больных с ХПЭЛГ в отличие от пациентов с ЛГ вследствие ХОЗЛ показатели функции внешнего дыхания (ФВД) оставались в пределах нормы, умеренные нарушения по рестриктивному типу зарегистрированы у 12% пациентов, у 6% больных имели место умеренные нарушения ФВД по обструктивному типу.

Таким образом, одним из дифференциальных диагностических признаков одышки сосудистого эмболического генеза является отсутствие существенных нарушений ФВД. Отсутствие нарушений со стороны дыхательной системы по данным спирометрии можно объяснить особенностями формирования ЛГ после ТЭЛА. Если пусковым механизмом развития ЛГ при ХОЗЛ является гипоксия и гипоксемия, а также повышение внутригрудного давления вследствие нарушения ФВД, то выраженность расстройств гемодинамики при ХПЭЛГ в основном определяется фактором механической окклюзии сосудов легких.

Дифференциальный диагноз ХПЭЛГ вследствие венозной эмболии также 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 по обнаружению онкомаркеров. Содержимое паразитарных кист при их удалении может попадать в нижнюю полую вену (НПВ) и отсеиваться в МКК. ЛГ при болезни Така-ясу выявляется при ангиопульмонографии в виде аневризм ЛА в сочетании с их тромбозом. Данные изменения сочетаются с артериитом сосудов БКК и кожно-мышечными поражениями. Фиброзный медиастинит может вызывать легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) и иметь аналогичные ангиографические и компьютерно-томографические признаки. Существенное его отличие 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.

### Алгоритм диагностики ХПЭЛГ

Для диагностики венозной тромбоэмболии применяются рутинные (ЭКГ, рентгенография легких) и высокоспецифичные диагностические методы: ЭхоКГ, доплер-эхокардиография, цветовое картирование венозного кровотока, методы компьютерной томографии, радиоизотопное и ангиографическое исследования.

На ЭКГ для ХПЭЛГ характерны признаки гипертрофии и систолической перегрузки ПЖ, гипертрофии и дилатации правого предсердия, так называемый симптомокомплекс Мак-Джина-Уайта: синусовая тахикардия, P-pulmonale в отведениях II, III, aVF; отклонение электрической оси сердца вправо: Q в отведениях III, VI; отрицательный T в отведении III; отсутствие зубца Q в отведениях II, aVF и отрицательного T – в II, aVF; полная или неполная БПНПГ; экстрасистолия; фибрилляция или трепетание предсердий; мультифокальная предсердная пароксизмальная тахикардия. Указанные изменения ЭКГ чаще регистрируются при обструкции ствола ЛА или двух долевых артерий >50%.

При рентгеноскопии органов грудной клетки обнаруживаются также Ro-логические признаки перегрузки правых отделов сердца и ЛГ (выбухание ствола ЛА, ее усиленная пульсация, усиление легочного рисунка).

Более специфичными в диагностике ХПЭЛГ являются методы спиральной компьютерной томографии (СКТ), вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких и ангиопульмонография (золотой стандарт диагностики). Метод СКТ позволяет обнаружить обструкцию или уменьшение просвета ЛА по сравнению с контрлатеральным сосудом, непосредственно визуализировать тромботические массы в легочных сосудах. Он также хорошо выявляет проксимальные поражения, тогда как дистальные отделы визуализируются недостаточно. Нормальные результаты СКТ, к сожалению, не позволяют полностью исключить диагноз ХПЭЛГ.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких с введением микросфер альбумина, меченных <sup>99m</sup>Tc (10–30 мкм), хорошо распределяющихся в легочном кровотоке, дает возможность обнаружить характерный признак ХПЭЛГ – наличие выраженного локального снижения перфузии участка легкого при отсутствии значительных вентиляционных расстройств. Данный метод позволяет дифференцировать ХПЭЛГ от первичной ЛГ (болезни Айэрса); обладает высокой чувствительностью лишь при окклюзивном поражении сосудов; имеет существенные ограничения в выявлении стенозов легочного ствола и его главных ветвей.

Золотым стандартом диагностики ХПЭЛГ является ангиопульмонография. К патогномичным признакам ХПЭЛГ относятся: мешкообразная деформация одной из ветвей ЛА, которая может быть принята за признак полной агенезии сосуда – симптом «ампутации»; поперечная исчерченность сосудов образованиями, напоминающими хорды; неравномерность просвета сосуда; отсутствие непрерывности сосудистой стенки; отсутствие сегментарных или долевых ветвей ЛА с паренхиматозными дефектами в указанных областях. Точность метода повышается за счет одновременного выполнения исследования в прямой и боковой проекциях – полипозиционная ангиография.

### Отдельно хотелось бы остановиться на возможностях ультразвуковой диагностики ТБ.

Ультразвуковое исследование сердца 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 НПВ (реже – верхней полой вены), хронической венозной недостаточности в системе подкожных вен являются наиболее специфическими диагностическими признаками, позволяющими говорить о венозной тромбоэмболии как о причине хронической ЛГ [47].

Поскольку основным патогенетическим механизмом при острой ТЭЛА и ХПЭЛГ является ЛГ, то главные патологические изменения касаются правых отделов сердца, легочных сосудов и НПВ.

**Кардиогемодинамические расстройства, возникающие при острой ТЭЛА вследствие обструкции легочного артериального русла, хорошо выявляются методом ЭхоКГ.** ПЖ реагирует на перегрузку давлением дилатацией камеры, растяжением фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТК), с развитием ТК-недостаточности различной степени выраженности, дилатацией правого предсердия и НПВ с ее недостаточным коллабированием на вдохе (<50%). Количественное определение отношения времени ускорения к длительности кровотока в стволе ЛА методом доплерографии (AcT/ET) позволяет рассчитать среднее давление в ЛА (метод Китабатаке), а по градиенту давления струи трикуспидальной и легочной регургитации вследствие расширения колец соответствующих клапанов – величины систолического и диастолического давлений в ПЖ. Метод ЭхоКГ также достаточно информативен при мониторинге состояния гемодинамики в процессе лечения ТЭЛА.

Что касается левых отделов сердца, то при умеренном повышении систолического давления в ЛА (немассивной ТЭЛА) и у части пациентов с субмассивной ТЭЛА сократительная функция левого желудочка (ЛЖ) не страдает. При выраженном повышении давления в ПЖ происходит «вдавливание» межжелудочковой перегородки (МЖП) в систолу в полость ЛЖ; указанные нарушения кинетики МЖП более всего выражены в базальном отделе (S-образная форма движения МЖП). ЛЖ оказывается сдавленным парадоксально движущейся МЖП, с одной стороны, и фиксирован перикардом – с другой. Это приводит к снижению его диастолического наполнения и является причиной ухудшения системной и легочной гемодинамики. Механическое сдавление ЛЖ с падением его ударного объема приводят к снижению коронарного кровотока и развитию ишемии обоих желудочков. В М-режиме ЭхоКГ при этом обнаруживаются зоны гипокинезии задней и нижней стенок ЛЖ, причиной которой является увеличение интрамиокардиального сжатия коронарных артерий, питающих ПЖ и прилегающие к нему участки ЛЖ, с развитием ишемии, вплоть до острого инфаркта миокарда ПЖ и заднего инфаркта миокарда ЛЖ [48].

Таким образом, структурно-функциональные изменения ПЖ при острой ТЭЛА выражаются как в изменении его объемных показателей, так и в нарушении сократительной способности, обусловленной ишемией миокарда.

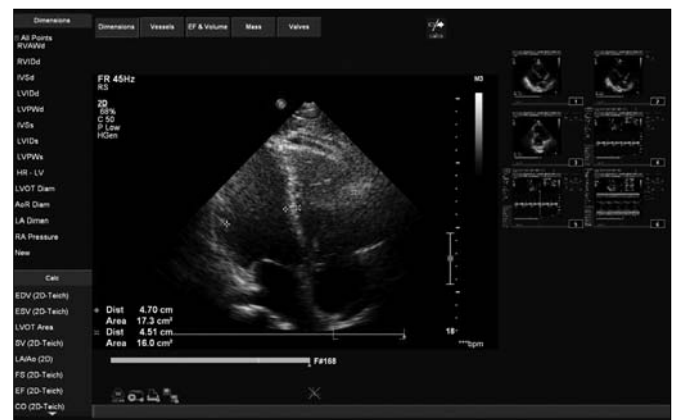
Обратимость структурно-функциональных расстройств со стороны ПЖ у пациентов с ТЭЛА зависит от исхода острого периода заболевания. При своевременно начатом и адекватном лечении, нормализации давления в легочной артерии КДО, КСО и ФВ его возвращаются к нормальным цифрам в течение первого месяца заболевания. Если же острая ТЭЛА осложняется ХПЭЛГ, развивается гипертрофия уже дилатированного ранее ПЖ. Последовательность гипертрофии и степень ее выраженности зависят от величины систолического давления в ЛА (СДЛА) [27, 49].

Так, при гипертензии 1 степени (СДЛА 31-50 мм рт. ст.) гипертрофируются лишь апикальный отдел ПЖ; при II ст. (СДЛА 51-75 мм рт. ст.) – апикальный и боковой; при более выраженной гипертензии (СДЛА >75 мм рт. ст.) гипертрофия ПЖ приобретает эксцентрический характер и равномерно затрагивает все отделы ПЖ. Замечено также, что рост мышечной массы ПЖ больше зависит от выраженности ЛГ, а не от длительности течения заболевания.

Первые признаки формирования легочного сердца при ХПЭЛГ можно выявить на ЭхоКГ и при

сцинтиграфии миокарда уже через 2-3 месяца после острого эпизода ТЭЛА.

ЭхоКГ, хотя и не позволяет непосредственно визуализировать тромботическую окклюзию ЛА у пациентов с ХПЭЛГ, дает точную, исчерпывающую информацию о степени выраженности ЛГ и дисфункции ПЖ. Признаками заболевания являются гипертрофия и дилатация ПЖ, дискинезия МЖП, трикуспидальная регургитация, дилатация ствола ЛА, дилатация НПВ с недостаточным спадением ее на вдохе (рис. 1).



**Рис. 1. Выраженная дилатация ПЖ при ХПЭЛГ (отношение медиально-латеральных размеров ПЖ/ЛЖ=1,04 при норме ПЖ/ЛЖ<0,6); выпячивание базального сегмента МЖП в полость ЛЖ**

Некоторые из ЭхоКГ признаков ХПЭЛГ получили оригинальные названия (признак McConnell, характеризующий специфическую кинетику МЖП при перегрузке ПЖ давлением [50], признак 60/60) [51]. Последний представляет собой отношение времени ускорения кровотока в стволе ЛА – АсТ, меньшее или равное 60 мс, к величине градиента давления трикуспидальной недостаточности ≤60 мм рт. ст.

Важным дифференциально-диагностическим признаком является состояние ЛЖ, который в отличие от посткапиллярной ЛГ при митральном стенозе и застойной СН вследствие патологии «левого сердца» (ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия, артериальная гипертензия, миокардиты и пр.) сохраняет нормальные размеры или даже несколько уменьшен из-за сдавления дилатированным ПЖ. Как правило, при отсутствии клинических проявлений СН сократительная функция ЛЖ остается сохранной [52].

Метод доплер-ЭхоКГ позволяет количественно определить систолическое и среднее давление в ЛА, степень выраженности трикуспидальной регургитации.

Таким образом, ремоделирование сердца при ХПЭЛГ заключается в формировании гипертрофии



дилатированного ПЖ с прогрессирующим снижением сократительной способности всех его отделов. Геометрическая форма ПЖ изменяется за счет преимущественного «роста» в ширину, вызывая дальнейшее перерастяжение фиброзного кольца ТК клапана и нарастание степени ТК недостаточности, что является неблагоприятным предиктором развития правожелудочковой хронической сердечной недостаточности.

**Как же лечить пациента с ХПЭЛГ?** В настоящее время общепризнанными являются три основных направления в лечении больных с ХПЭЛГ: ликвидация этиологического фактора; снижение резистентности сосудов легких; снижение преднагрузки; улучшение функционального состояния правых отделов сердца.

В первом случае необходимо проведение эффективного и своевременного лечения и профилактики тромбозов и тромбозов, имплантации кавалитров, хирургическое удаление тромбозов из легочной артерии в периоде острой ТЭЛА [53].

Единственным радикальным методом лечения ХПЭЛГ на сегодняшний день является операция ТЭА в условиях искусственного кровообращения, которая позволяет механически освободить артерии легких от тромботических масс и снизить легочное сосудистое сопротивление, по крайней мере, на 50% [54].

К сожалению, далеко не всем пациентам с ХПЭЛГ в нашей стране проводится хирургическое лечение, которое является, по сути, единственным шансом на значительное улучшение качества и продолжительности их жизни, а то и полное выздоровление. Это обусловлено и материальными причинами, и недостаточным знанием врачей данной патологии, что сказывается на сроках выявления ХПЭЛГ и направления пациентов к кардиохирургам. Фактор времени здесь играет немаловажную роль, так как в хронических ситуациях в легочном сосудистом русле развиваются патоморфологические изменения, сходные с таковыми при идиопатической ЛГ, что снижает эффект операции и является причиной сохраняющейся резидуальной ЛАГ. Таким пациентам даже после успешно проведенной тромбэндартерэктомии из ЛА назначают пожизненную терапию антикоагулянтами и препаратами, снижающими давление ЛА [44, 55].

В то же время вовремя проведенное хирургическое лечение позволяет существенно снизить давление в системе артериального русла легких, приводит к обратному ремоделированию правых отделов сердца.

Возможности медикаментозного лечения ХПЭЛГ невелики и в большей мере носят симптоматический характер. Одной из трудностей является тот факт, что первые симптомы появляются уже в развернутой стадии заболевания, когда в сосудах МКК наряду с обратимыми 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 малого круга при данных патологиях во многом идентичны.

Принципы лечения больных с ЛАГ были сформулированы в 2003 г. в Венеции на третьем Симпозиуме по ЛАГ и приняты в качестве базисных практических рекомендаций как для Европы, так и для США. В 2007 г. документ был дополнен ведущими экспертами США в соответствии с новыми данными доказательной медицины (Updated ACCP Clinical Practice Guidelines, 2007) (рис. 2).

В настоящее время для лечения ЛАГ позиционируется целый ряд лекарственных препаратов, которые положительно влияют на различные звенья патологического процесса. Стандартная терапия ЛАГ предполагает использование антикоагулянтов, диуретиков, сердечных гликозидов и ингаляций кислорода.

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 международного нормализованного отношения (МНО) в 1,5-2 раза. Это несколько ниже общепринятых норм для лечения острой ТЭЛА и острого венозного тромбоза (МНО от 2 до 3), но вместе с тем является оптимальным для минимизации риска развития геморрагических осложнений и предотвращения тромбозов. До настоящего времени единственным широко применявшимся непрямым антикоагулянтом являлся варфарин (класс рекомендаций IIa). В качестве альтернативы ему при непереносимости препарата и риске кровотечений предлагали использовать небольшие дозы нефракционированного гепарина (до 15000-

20000 ЕД в сутки) с повышением активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-1,7 раза по сравнению с нормой. Дополнительным аргументом в пользу гепаринотерапии стала экспериментально доказанная способность препарата уменьшать гипертрофию среднего слоя стенки ЛА, развивающуюся при ХПЭЛГ (N. Caplice и соавт., 1994).

Назначение сердечных гликозидов (СГ) при симптомах СН в случае ХПЭЛГ проводится с осторожностью. СГ мало влияют на тахикардию при данном генезе СН, так как причинами ее возникновения в большей мере являются нарушенная вентиляция и гипоксемия. С этой точки зрения оценка эффективности действия СГ по урежению частоты сердечных сокращений (ЧСС) 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, однако парадоксально движущаяся при этом МЖП может привести к выраженному ухудшению наполнения в диастолу ЛЖ, что отрицательным образом влияет на центральную гемодинамику. Тем не менее использование СГ для коррекции частоты желудочковых сокращений в случае тахисистолической формы фибрилляции предсердий 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. Сегодня считается, что терапию кислородом следует проводить при гипоксемии с парциальным давлением кислорода <60 (55) мм рт. ст. или показателями насыщения гемоглобина кислородом <93 (90)%.

Согласно существующим рекомендациям по лечению ЛАГ стандартная терапия дополняется одним или несколькими препаратами, способными непосредственно влиять на давление в артериях МКК. Это и традиционные антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, и блокаторы эндотелина-1, оксид азота, простагландины, ингибиторы фосфодиэстеразы-5. Все перечисленные группы препаратов рекомендовано использовать у пациентов с ЛАГ и симптомами хронической сердечной недостаточности II-IV ФК по NYHA, у которых отсутствует адекватная реакция (non-responder) на острый тест с нифедипином (снижение среднего давления в ЛА и легочного сосудистого сопротивления по меньшей мере на 20%) [S. Rich et al., 1985; H. Haller et al., 1991].

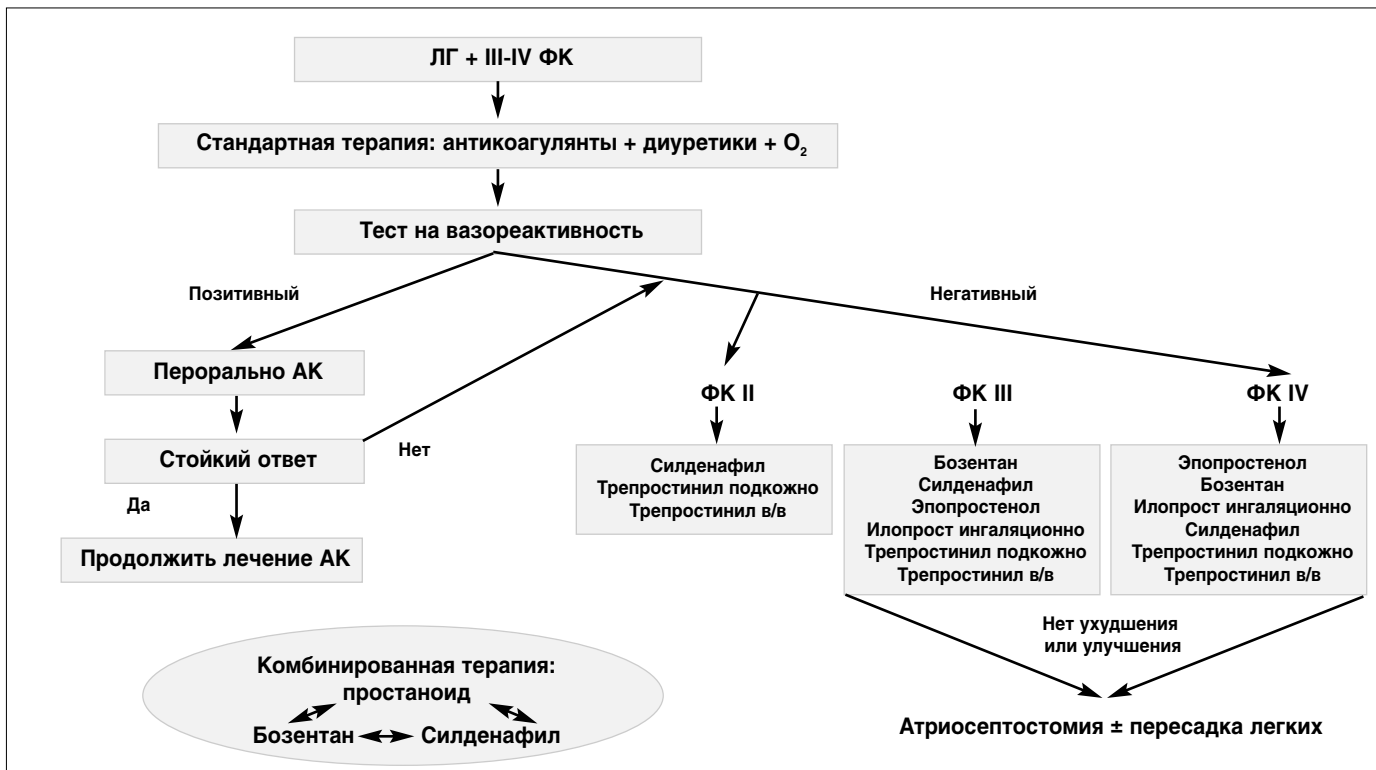


Рис. 2. Современный алгоритм лечения легочной гипертензии (приведено в соответствии с Updated ACCP Clinical Practice Guidelines, 2007)

Детальная информация об особенностях их применения, возможностях моно- и комбинированной терапии изложена в монографии профессора Г.А. Игнатенко [56]. Следует заметить, что абсолютное большинство клинических испытаний эффективности указанных препаратов проводили у пациентов с первичной ЛАГ и ЛАГ на фоне заболеваний соединительной ткани.

Эффективность антагонистов кальция дигидропиридинового ряда для лечения ЛГ доказана в целом ряде исследований [57].

Основной целью назначения вазодилататоров является снижение давления в МКК и предупреждение недостаточности кровообращения. Хорошо изучено положительное влияние длительного приема высоких доз нифедипина — до 240 мг/сут в течение 2-5 лет — на выживаемость, регресс ЛГ и состояние внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ПЛГ [59, 60].

Назначение антагонистов кальция (дилтиазем, амлодипин, нифедипин — класс рекомендаций I) для лечения ХПЭЛГ обусловлено сходными патологическими изменениями, развивающимися в сосудах МКК. Тактика назначения препаратов из группы антагонистов кальция заключается в «титровании» дозы препарата, начиная с небольших дозировок с постепенным доведением до максимальной переносимой.

Собственный опыт использования ретардных форм нифедипина и амлодипина у пациентов с ХПЭЛГ показал, что при условии назначения этих препаратов у адекватно реагирующих (responder) на острую пробу с нифедипином положительный результат можно было наблюдать уже на 4-5-й неделе приема препарата. Прежде всего это проявлялось в субъективном улучшении состояния больного — уменьшении одышки, кардиалгий, повышении толерантности к физическим нагрузкам. Общая тенденция к снижению цифр СДЛА была выявлена на 3-5-й неделе лечения. Среднее значение СДЛА исходно в группе пациентов, принимавших нифедипин, составляло  $53,67 \pm 11,45$  мм рт. ст., через 6 недель —  $49,44 \pm 10,77$  мм рт. ст. ( $p < 0,1$ ). Достоверный регресс ЛГ диагностировали на 8-10-й неделе постоянного приема антагонистов кальция — СДЛА составило  $44,0 \pm 8,99$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ); к концу 6-го месяца лечения (24 неделя) —  $44,21 \pm 7,25$  мм рт. ст., что достоверно не отличалось от уровня 8-10-й недели. Ремоделирование ПЖ у пациентов, получавших нифедипин, заключалось в достоверном уменьшении его размеров и толщины его свободной стенки, повышении сократительной функции за счет преимущественного уменьшения конечно-

систолического объема. Улучшение функционального состояния миокарда ПЖ на фоне приема антагонистов кальция можно объяснить опосредованным влиянием препарата за счет снижения постнагрузки (вазодилатация артерий МКК) и улучшения диастолической функции ПЖ. Ограничением для широкого использования антагонистов кальция в терапии пациентов с ХПЭЛГ является низкий процент адекватно реагирующих (не более 10%) и выраженное снижение системного АД, что часто не позволяет достигать желаемой терапевтической дозы [61].

Широкое применение для коррекции ЛГ в настоящее время нашли препараты, повышающие внутриклеточный синтез циклического гуанозинмонофосфата (ЦГМФ) и являющиеся эффективными вазодилататорами и антимиотгенами гладкой мускулатуры. ЦГМФ — фосфодиэстераза 5 типа (ФДЭ-5) — селективно циркулирует в легочном кровотоке. Замечено, что при всех видах ЛГ снижается экспрессия и активность гена ФДЭ-5. Угнетение ФДЭ-5 повышает внутриклеточную концентрацию ЦГМФ, что в результате приводит к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов легких и антипролиферативным эффектам.

Активной формой ингибитора ФДЭ-5, которая используется для перорального применения, является препарат силденафил (класс рекомендаций I для лечения идиопатической ЛАГ; класс рекомендаций IIА — для других типов ЛАГ). Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США, а также соответствующими органами европейских стран утверждена терапевтическая разовая доза силденафила для лечения идиопатической ЛАГ — 20 мг. Доказана эффективность доз силденафила от 20 до 100 мг для улучшения легочной гемодинамики. Есть сообщения о возможном сочетанном применении для лечения ЛГ ингибитора ФДЭ-5 с препаратами из других групп — оксидом азота, натрийуретическими пептидами, простагландинами, блокаторами эндотелиновых рецепторов.

Антагонисты рецепторов эндотелина, используемые для терапии ЛАГ, представлены на сегодняшний день неселективным бозентаном и селективными антагонистами ситаксентаном и амбрисентаном. Все препараты являются пероральными. Их прием улучшает переносимость физических нагрузок и показатели гемодинамики в 12-16-недельных клинических испытаниях [62, 63].

Особая роль в лечении ХПЭЛГ принадлежит простагландинам (ПГ). Простагландины — мощные эндогенные вазодилататоры с целым спектром

дополнительных эффектов, таких как антиагрегационные, антипролиферативные и цитопротективные, которые по существу направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов — уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. Это делает их особенно привлекательными для терапии больных ЛГ. Причем позитивный эффект отмечается при длительном назначении ПГ даже у пациентов с ЛГ и отрицательной острой пробой с вазодилататором. Интересно, что отмечен наибольший прирост выживаемости именно этих больных при лечении ПГ. Пациенты с наиболее тяжелыми формами заболевания (сатурация крови из легочной артерии менее 63%) улучшали выживаемость как к 1-му, так и 2-3-му годам лечения.

Первым ПГ, предложенным для лечения ЛГ, был простагландин E<sub>1</sub>. В начале 80-х годов его стали применять для проведения «острой» пробы с целью определения чувствительности к вазодилататорам. С середины 80-х годов препарат стал уже использоваться для терапии ЛГ. Достоинством ПГ E<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 стал применяться другой препарат из группы ПГ — простагландин (ПГ I<sub>2</sub>). Исследование пациентов с тяжелой формой ХПЭЛГ показало, что длительное назначение простагландина до операции ТЭЭ уменьшает легочное сосудистое сопротивление и улучшает результаты лечения. Имеются данные, что терапия простагландином может не только обеспечить дилатацию легочных сосудов, но и ингибировать пролиферацию и ремоделирование мелких сосудов. Некоторые авторы называют терапию ПГ «мостом» к трансплантации легких (S. Rich, 1995). Для терапии ЛГ используют внутривенный препарат простагландина эпопростенол (класс рекомендаций I), стабильный аналог простагландина для подкожного введения трепростинил (класс рекомендаций IIa), для перорального применения — берапрост натрия, а также ингаляционный препарат илопрост (класс рекомендаций IIa) [64].

Достоинствами ингаляционной формы стабильного аналога простагландина илопроста является его выраженная селективность, обусловленная возможностью доставки лекарственного агента непосредственно в орган-мишень. Илопрост действует

целенаправленно на прекапилляры легких, которые со всех сторон окружены поверхностью альвеол. Активное вещество прежде всего попадает в хорошо вентилируемые альвеолы, повышая степень оксигенации крови. Селективное действие на сосуды легких существенно улучшает легочную циркуляцию без клинически значимого снижения системного артериального давления [65].

Вентавис® (илопрост) компании Bayer хорошо зарекомендовал себя для лечения пациентов как с первичной и вторичной ЛАГ средней и тяжелой степени, обусловленной заболеваниями соединительной ткани и приемом лекарственных препаратов [66, 67], так и с вторичной ЛАГ средней и тяжелой степени, обусловленной хронической неоперабельной ТЭЛА (Peacock et al., 2007). Результаты проспективных рандомизированных двойных слепых исследований AIR и AIR-2, включавшие пациентов с идиопатической ЛГ и хронической посттромбоэмболической ЛГ III-IV ФК, подтвердили клиническую эффективность и хорошую переносимость препарата. Через 2 года лечения илопростом острый гемодинамический эффект (снижение давления в легочной артерии) сохранялся или нарастал, необходимость в каких-либо повышении дозы из-за тахифилаксии отсутствовала. Были получены доказательства увеличения выживаемости при длительном лечении ингаляциями илопроста.

**Мы имеем собственный опыт применения ингаляционного илопроста (препарат Вентавис®, Bayer) у пациентки с впервые диагностированной ХПЭЛГ.**

Больная Т. 53 лет была направлена в феврале 2009 г. в Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины для проведения экспертного эхокардиографического исследования из одной городской больницы, где она находилась на стационарном лечении по поводу хронического гастроуденита с повышенной кислотообразующей функцией в стадии обострения, рубцовой деформации луковицы двенадцатиперстной кишки, хронического бескаменного холецистита в стадии обострения.

Поводом для проведения ЭхоКГ послужила одышка неуточненного генеза. Выяснено, что одышка носит смешанный характер, беспокоит при малейшей физической нагрузке. Пациентка также предъявляла жалобы на сухой кашель, периодически на осиплость голоса, в основном в холодное время года, ощущение пульсации за грудиной при ходьбе, колющие боли в области сердца при физической нагрузке, ощущение сдавления горла и невозможность сделать полноценный вдох. Кроме того, больная отмечала периодическое повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст.

Из анамнеза стало известно, что одышка впервые возникла 10 лет назад после перенесенного острого бронхита, который, со слов пациентки, трудно поддавался лечению. С целью коррекции артериальной гипертензии больная периодически принимала диакордин (дилтиазем) по 30 мг 2-3 раза в сутки; по рекомендации участкового терапевта при усилении одышки и кашля принимала теопек (теофиллин) по 0,1 г 2-3 раза в сутки, отмечала уменьшение одышки и улучшение общего самочувствия на фоне комбинации диакордина и теопека. Наблюдается у эндокринолога по поводу гипотиреоза, получает заместительную гормональную терапию.

При детальном опросе было установлено, что у пациентки во время первых родов в возрасте 30 лет наблюдался острый тромбоз правой нижней конечности (с ее слов, отмечались болезненность, гиперемия и отек правой голени, проводилась инфузионная терапия тромболитиками). После выписки из роддома в течение нескольких месяцев беспокоила одышка при физической нагрузке, которую объясняли послеродовой астенизацией, больная ничем не лечилась. Впоследствии пациентка неоднократно отмечала припухлость и легкую болезненность в области правой голени, никуда не обращалась, самостоятельно применяла местно венотонизирующие мази. Последнее ухудшение отмечает в течение последних 4 лет, которое выражается в прогрессивном снижении переносимости физических нагрузок, усилении одышки, учащении и усилении кашля. По этому поводу была осмотрена пульмонологом, который исключил наличие хронического бронхолегочного заболевания.

Объективно – отмечается бледность кожных покровов, акроцианоз. В легких – аускультативно – везикулярное дыхание, несколько ослабленное в нижних отделах, хрипы отсутствуют. Тоны сердца ритмичные, отмечается выраженный акцент II тона на легочной артерии, в точке Боткина – систолический шум, на основании сердца, в проекции ЛА – короткий диастолический шум. ЧСС 76 уд/мин, АД 145/90 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены. Наблюдается пастозность обеих голени, варикозно измененные подкожные вены с изменением окраски кожных покровов трофического генеза в нижней трети правой голени.

При первом визите больной были проведены ЭКГ, доплерография венозного кровотока в нижних конечностях, ЭхоКГ. ЭКГ – ритм синусовый, перегрузка обоих предсердий, гипертрофия ПЖ с признаками его перегрузки (рис. 3).

Рентгенография органов грудной клетки – легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Корни

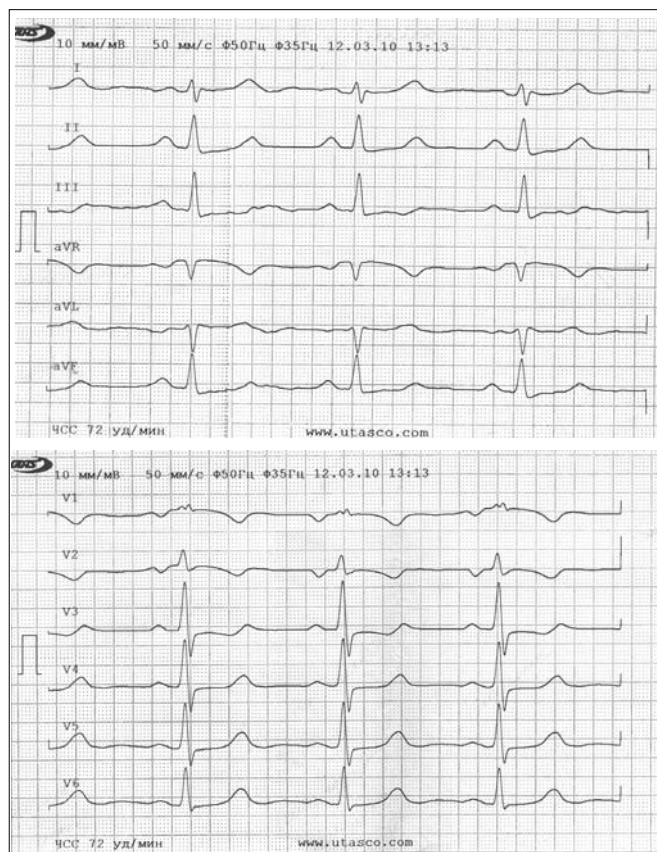


Рис. 3. ЭКГ пациентки с ХПЭЛГ

значительно расширены за счет центральной артериальной ЛГ. Синусы свободны. Сердце несколько увеличено относительно левой опорной линии. Аорта удлинена. Несколько выбухает дуга ЛА (рис. 4).

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: слева – патологические изменения со стороны глубоких и подкожных вен не выявлены; справа – вены илеофemorального сегмента проходимы; при пробе Вальсальвы недостаточности остиального



Рис. 4. Рентгенография органов грудной клетки пациентки с ХПЭЛГ

клапана большой подкожной вены нет. Признаки перенесенного тромбоза – в бассейне подколенной вены. Стенки вены резко утолщены, лоцируются пристеночные. Высокой эхогенности тромботические массы, сужающие просвет вены на 60% (рис. 5). Клапанная недостаточность подколенной вены, недостаточность остиального клапана малой подкожной вены, варикозное расширение малой подкожной вены. Большеберцовые вены – стенки утолщены, просвет неровный, при проксимальной компрессии – признаки клапанной недостаточности. Варикозное расширение дистальных ветвей большой подкожной вены, дилатированные коммуникантные вены в нижней трети голени. Явления умеренного лимфовенозного отека мягких тканей голени. Эхо-признаки посттромбофлебитического синдрома в бассейне правой подколенной вены и глубоких вен правой голени. Хроническая венозная недостаточность.

**Эхо КГ (27. 02.2009 г.)** – ПЖ 4,07 см, толщина свободной стенки ПЖ 0,67 см; ствол легочной артерии 3,2 см, градиент давления на клапане ЛА 3 мм рт. ст. МЖП 0,9-1,29 см, ЗС ЛЖ-0,93-1,18 см; КДР ЛЖ 3,82 см; КДО ЛЖ 62,7 мл, УО ЛЖ 41,9 мл, ФВ ЛЖ 66, 85%. МОС=2,97 л/мин. Медиально-латеральный размер правого предсердия 4,49 см, левого предсердия 2,41 см. Регургитация на трикуспидальном клапане 2 ст., СДЛА 77 мм рт. ст., НПВ 2,4 см, коллабирование на вдохе 22%.

**Заключение.** Эхо признаки высокой ЛГ. Выраженная гипертрофия миокарда ПЖ, дилатация правых отделов сердца. Уменьшение размеров ЛЖ, снижение МОС. Учитывая явления посттромбофлебитического синдрома в бассейне правой подколенной вены и большеберцовых венах, можно говорить о ХПЭЛГ, хроническом легочном сердце. Гемодинамика соответствует ХНК 2Б ст. (застойные явления в большом и малом кругах кровообращения).

С целью подтверждения диагноза ХПЭЛГ больной была проведена **КТ-ангиопульмонография** (рис. 6).

**Заключение.** На КТ сканах в просвете нижнедолевой ЛА левого легкого, среднедолевой и нижнедолевой легочных артерий правого легкого определяются дефекты наполнения средней плотности с частично сохраненным кровотоком. Признаки ХПЭЛГ.

Больной был рекомендован прием варфарина под контролем МНО (1,5-2), дилтиазема (180 мг/сут), спиронолактона (до 100 мг/сут) в комбинации с тиазидными и петлевыми диуретиками (при нарастании одышки и отеков нижних конечностей).

**ЭхоКГ от 12.01.2010 г.** – ПЖ 4,03 см, толщина миокарда ПЖ 0,68 см, СДЛА 78 мм рт. ст.; КДО ЛЖ 59,6 мл, МОС 3,4 л/мин.

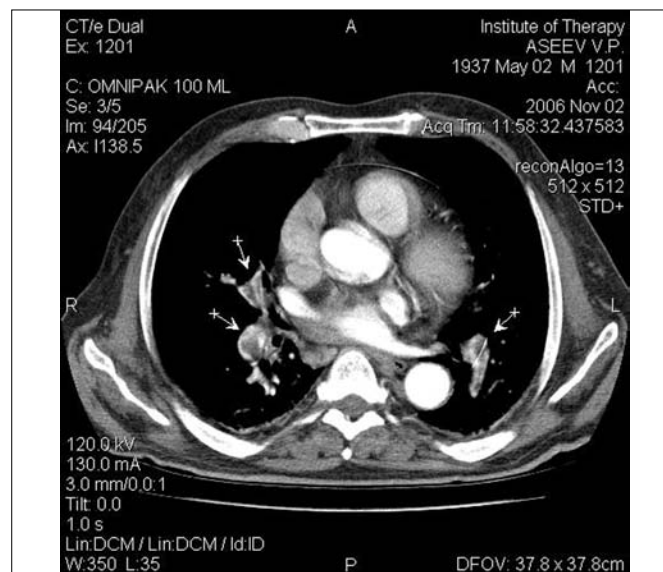


**Рис. 5. Хронический венозный тромбоз подколенной вены и дистального сегмента малой подкожной вены (у места ее впадения в подколенную вену). Утолщение стенок вен, «старые», высокой эхогенности пристеночные тромботические массы**

**Заключение.** В динамике параметры правых отделов сердца, степень ЛГ. МОС – без изменений.

Учитывая отсутствие каких-либо положительных сдвигов со стороны внутрисердечной и легочной гемодинамики, пациентке был назначен ингаляционно Вентавис® (илопрост) в дозе 2,5 мг на одну ингаляцию, кратность приема 6 раз в сутки.

Через 6 недель постоянного приема Вентависа больной было проведено контрольное Эхо-КГ исследование; тест с 6-минутной ходьбой проводили до назначения препарата и накануне ультразвукового исследования сердца. При расспросе пациентка отмечала выраженное улучшение самочувствия, выразившееся в значительном уменьшении одышки



**Рис. 6. КТ-ангиопульмонограмма пациентки с ХПЭЛГ**

при нагрузке, исчезновении одышки в покое, урежении приступов кашля, расширении спектра физических и бытовых нагрузок. Основные параметры, отражающие объективное состояние пациентки, представлены в таблице.

Как видно из таблицы 1, уже на фоне 6-недельного приема Вентависа наблюдались отчетливые положительные сдвиги, выразившиеся в приросте дистанции, проходимой за 6 мин (на 12,3%), что свидетельствовало о тенденции к снижению ФК по NYHA.

По результатам ЭхоКГ отмечалось снижение давления в ЛА на 12,8%, уменьшение размеров правых отделов сердца, уменьшение площади спектра трикуспидальной недостаточности на 18,3% (за счет уменьшения правых камер сердца и снижения степени постнагрузки ПЖ), снижение давления в правом предсердии и системе нижней полой вены, что выражалось в уменьшении ее абсолютных размеров и повышении процента спадения на вдохе. Ингаляции Вентависа положительно воздействовали на центральную гемодинамику, что отразилось на повышении МОС на 11,8%. Обращало на себя внимание отсутствие значимого отрицательного влияния на системное АД и ЧСС. МОС возрос преимущественно не за счет тахикардии, а за счет повышения ударного объема сердца.

На рисунке 7-10 проиллюстрирована динамика структурно-функциональных параметров сердца, полученных методом ЭхоКГ, на фоне 6-недельного курса лечения Вентависом.

Полученные результаты первого собственного опыта 6-недельного курса лечения ингаляционной формой стабильного аналога простациклина Вентависом (илопростом) у пациентки с ХПЭЛГ,

с клинической симптоматикой хронической сердечной недостаточности III ФК по NYHA совпадает с результатами зарубежных исследователей, которые применяли илопрост у больных с различными формами ЛАГ, в том числе и при ХПЭЛГ, а также сравнивали достоинства ингаляционной формы простациклина (илопроста) с другими его формами (внутривенной – препарат эпопростенол), а также лечением ингаляциями оксида азота. Продолжительные внутривенные инфузии эпопростенола доказали свою эффективность в снижении смертности пациентов с тяжелой ЛГ [68]. Однако широкое использование данного препарата ограничено целым рядом серьезных отрицательных моментов. Отсутствие при внутривенном введении эпопростенола избирательного действия на легочный кровоток приводит к развитию системных побочных явлений, появлению толерантности и необходимости повышать дозу препарата, развитию осложнений, связанных с длительной катетеризацией вен [69].

Легочной селективностью обладает оксид азота в виде ингаляций, однако по сравнению с простациклином он в меньшей степени воздействует на легочные сосуды [68]. Кроме того, отмена ингаляций оксида азота может приводить к прогрессированию ЛГ [71, 72].

Стабильный аналог простациклина илопрост (Вентавис) обладает всеми положительными свойствами простациклина при воздействии на сосудистую стенку ЛА, а ингаляционный путь введения обеспечивает легочную селективность препарата и высокий вазодилатирующий эффект в хорошо вентилируемых участках легких, что обеспечивает высокие показатели сатурации крови в процессе

**Таблица. Изменения параметров центральной гемодинамики и объективного состояния больной ХПЭЛГ на фоне 6-недельной терапии илопростом (Вентависом)**

Параметры	До лечения Вентависом	После лечения Вентависом
ФК по NYHA (клиническая оценка)	III	II
Тест с 6-минутной ходьбой (м)	240	295
<b>Гемодинамические показатели</b>		
Систолическое АД в ЛА (мм рт. ст.)	78	68
КДР ПЖ (см)	4,07	3,72
Толщина стенки ПЖ (см)	0,68	0,57
Площадь струи трикуспидальной регургитации (см <sup>2</sup> )	8,2	6,7
Отношение медиально-латеральных размеров ПП/ЛП	1,52	0,93
Отношение медиально-латеральных размеров ПЖ/ЛЖ	1,04	0,89
МОС (л/мин)	3,4	3,8
НПВ (см)	2,4	2
% спадения НПВ на вдохе	22	37
Системное АД (мм рт. ст.)	145/90	130/80
ЧСС (уд/мин)	76	74



Рис. 7. Дилатация ПЖ и «выпячивание» базального сегмента МЖП при ХПЭЛГ до лечения вентависом (ПЖ=4,07 см)

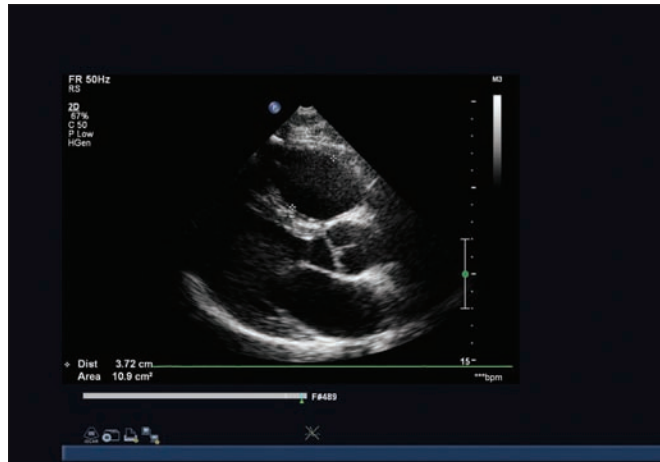


Рис. 8. Уменьшение размеров ПЖ и нормализация кинетики базального сегмента МЖП через 6 недель терапии вентависом (ПЖ=3,72 см)

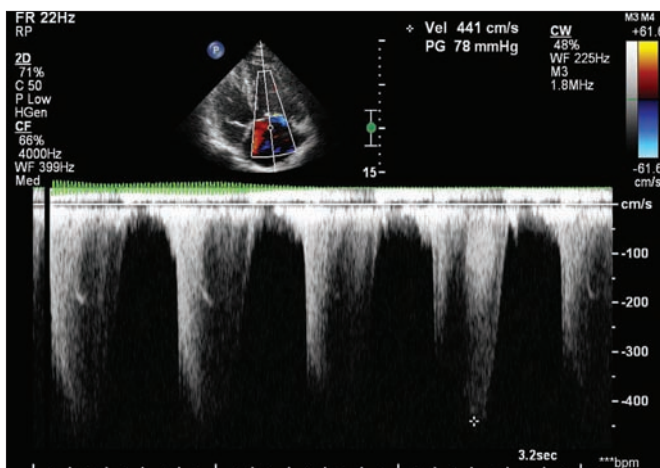


Рис. 9. Систолическое давление в ЛА до терапии Вентависом (СДЛА=78 мм рт. ст.)

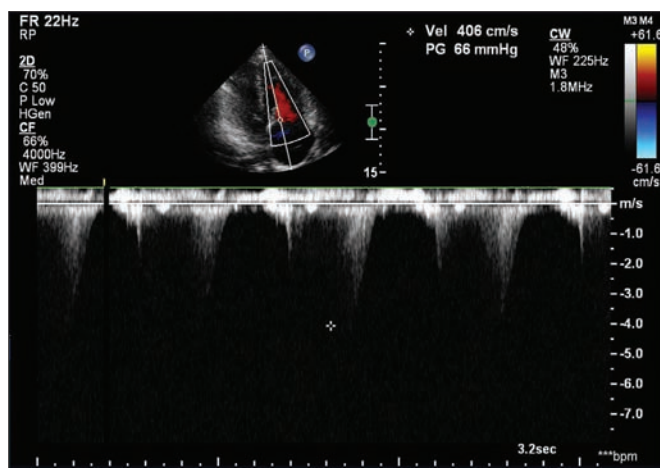


Рис. 10. Систолическое давление в ЛА после 6 недель терапии Вентависом (СДЛА=68 мм рт. ст.)

лечения [73]. Илопрост (Вентавис) обладает более длительным вазодилатирующим эффектом по сравнению с эпоростенолом – от 30 до 90 минут по сравнению с 15-минутным действием последнего. Это позволяет принимать его дозированно, 6-9 дневных ингаляций с перерывом в ночные часы [74].

В нашей стране отсутствуют специализированные отделения по лечению пациентов с ХПЭЛГ, что затрудняет выработку единой стратегии в отношении этой сложнейшей категории больных. Отсутствует общенациональная поддерживаемая государством программа хирургической и терапевтической помощи больным ХПЭЛГ, что в конечном счете отрицательно сказывается на клинической «судьбе» таких пациентов. Огромную проблему представляет собой грамотная и современная диагностика тромбофилий (особенно наследственных). Ситуация в корне бы изменилась, если бы шире пропагандировались знания о тромбоэмболической болезни среди врачей всех звеньев, если бы существовала четкая координированная работа участковых врачей, врачей

терапевтических стационаров, кардиологов, специалистов по эхокардиографии, флебологов и кардиохирургов. Совместные грамотные действия, отлаженная поэтапная система диагностических и лечебных мероприятий, эффективные меры первичной и вторичной профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий – залог успеха в борьбе с такой крайне серьезной патологией, как ХПЭЛГ.

**Литература**

1. Флебология под ред. акад. В.С. Савельева. – М., «Медицина», 2001. – 660 С.
2. Мишалов В.Г., Амосова Е.Н. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: современное состояние вопроса // Серце і судини. – 2004. – № 1. – С. 6-11.
3. Тромбоэмболия легочной артерии. Новые рекомендации ESC (2008) // Med. Rev. – 2008. – V. 4. – P. 56-65.
4. Мишалов В.Г., Амосова Е.Н. Тромбоэмболия легочной артерии: дискуссия продолжается // Здоров'я України. – 2007. – № 5. – С. 5-7.
5. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // N Engl J Med. – 2001. – N345 P. 1465-1472.
6. Bone L.B., Johnson K.D., Weigelt J., Scheinberg R. Early versus delayed stabilization of femoral fractures. A prospective randomized study // J Bone Joint Surg Am. – 1989. – N 71. – P. 336-40.
7. Samuel Z. Goldhaber, MD; U. Joseph Schoepf, MD Pulmonary Embolism After Coronary Artery Bypass Grafting // Circulation. – 2004 – N 109. – P. 2712-2715.
8. Макацария А.Д., Бицалде В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерстве. – М., 2003.
9. Vessey M., Mant D., Smith A., Yeates D Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study // Br. Med. J. – 1986. – Vol. 292. – P. 526.



10. Саенко В.Ф., Сухарев И.И., Гомоляко И.В. и др. Венозные тромбозы эмболические осложнения в абдоминальной и сосудистой хирургии. Факторы риска и меры профилактики // Клин. хирургия. — 2001. — № 4. — С. 5-10.
11. Саенко В.Ф., Костылев М.В., Сморгевский В.И., Поляченко Ю.В. Профилактика венозных тромбозов та эмболий. — К., «Юмана». — 2001. — 117 С.
12. Lindblad V., Sternby N.H., Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years // Br. med. J. — 1991. — Vol. 302. — P. 709-711.
13. Elting LS, Escalante C.P., Cookley C., et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer // Arch Intern Med. — 2004. — N 164. — P. 1653-1661.
14. Никонов В.В., Шараанюк С.А. Ретроспективный анализ причин возникновения фатальных ТЭЛА в многопрофильной больнице // Медицина неотл. состояний. — 2007. — № 1(8). — С. 69-72.
15. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // N Engl J Med. — 2001. — N 345. — P. 1465-1472.
16. Kyrle P.A., Minar E., Hirshcl M. et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism // N Engl J Med. — 2000. — N 343. — P. 457-462.
17. Urszula Zurawska, BS; Sudha Parasuraman, MD; Samuel Z. Goldhaber, MD Prevention of Pulmonary Embolism in General Surgery Patients // Circulation. 2007. — № 115. — P. 302-307.
18. Крахмалова Е.О., Трушкина Т.В. Состояние системы гемостаза у больных с тромбозом легочной артерии по данным коагулограммы и тромбологической карты // «Харківська хірургічна школа». — 2002. — N 4 (5). — С. 69-72.
19. Murin S., Marelich G.P., Arroliga A.C., et al. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. // Am J Respir Crit Care Med. — 1998. — N 158. — P. 1369-1373.
20. Simonneau G., Galie N., Rubin L. J. et al. Clinical Classification of pulmonary hypertension // J Am Coll Cardiol. — 2004. — V. 43 (Suppl. S). — P. 5S-12S.
21. Olschewski H., Hoepfer M., Borst M., et al. Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension (Compiled by the Working Group for Pulmonary Hypertension) // Pneumologie. — 2006. — № 60. — P. 749-771.
22. Fedullo, Moser K.M. Advances in acute pulmonary embolism and chronic pulmonary hypertension. // Adv Intern Med. — 1997. — N 42. — P. 67-104.
23. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the INTERNATIONAL cooperative Pulmonary Embolism registry (ICOPER) // Lancet. — 1999. — N 353. — P. 1386-9.
24. Hoepfer M., Tonger J., Leppert A. et al. Evaluation of right ventricular performance with a right ventricular ejection thymodilution catheter and MRI in patients with pulmonary hypertension // CHEST. — 2001. — N 120. — P. 502-507.
25. 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.
26. Фелобология под ред. ак. В.С. Савельева. — М., «Медицина», 2001. — 660 С.
27. Мішалов В.Г. Тромбоз легочної артерії // Лікування та діагностика. — 2000. — № 4. — С. 46-50.
28. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириченко А.И. Массивная эмболия легочной артерии // М.: Медицина. — 1990. — 336 С.
29. Grifoni S., Olivetto I., Cecchini P., et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction // Circulation. — 2000. — N101. — P. 2817.
30. Dixon J.E., King M.A. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // Engl J Med. — 2001. — N9. — P. 644.
31. Bleasdale R., Frenneaux M. Prognostic importance of right ventricular dysfunction // Heart. — 2002. — N 88. — P. 323-324.
32. Azarian R., Wartski M., Collignon M.A. et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism // J Nucl Med. — 1997. — N38. — P. 980-983.
33. Budhiraja R., Tuder R., Hassoun P. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension // Circulation. — 2004. — N109. — P. 159-165.
34. Egermayer P., Peacock A.J. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis // Eur. Respir. J., 2000. — Vol. 15. — N 3. — P. 440-8.
35. 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. — N 107. — P. 560-565.
36. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириченко А.И. Хирургическое лечение хронической постэмболической легочной гипертензии // Грудная хирургия. — 1980. — № 6. — С. 5-13.
37. Cabrol C., Cabrol A., Acar J. et al. Surgical correction of chronic postembolic obstructions of the pulmonary arteries // J Thorac Cardiovasc Surg. — 1978. — N76. — P. 620-628 Jamieson S.W. Pulmonary endarterectomy in Current problems in surgery // New York: Mosby. — 2000. — P. 165-252.
38. Jamieson S.W., Nomura K. Indications for and the results of pulmonary thromboendarterectomy for thromboembolic pulmonary hypertension // Semin Vasc Surg. — 2000. — N13. — P. 236-244.
39. Azarian R., Wartski M., Collignon M.A. et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism // J Nucl Med. — 1997. — N38. — P. 980-983.
40. Jamieson S.W., Nomura K. Indications for and the results of pulmonary thromboendarterectomy for thromboembolic pulmonary hypertension // Semin Vasc Surg. — 2000. — N13. — P. 236-244.
41. Fadel E., Mazmanian G.M., Baudet B. et al. Endothelial nitric oxide synthase function in pig lung after chronic pulmonary artery obstruction // Am J Respir Crit Care Med. — 2000. — N162. — P. 429-434.
42. Heinrich M., Uder M., Tscholl D., Grgic A. et al. Predictors of Hemodynamic Improvement After Pulmonary Thromboendarterectomy // Chest. — 2005. — N 127. — P. 1606-1613.
43. Могош Г. Тромбозы и эмболии при сердечно-сосудистых заболеваниях. — Бухарест: Науч. и энциклопед. изд-во, 1979. — 575 С.
44. Мішалов В.Г., Осадчий О.І. Найближчі результати хірургічного лікування хронічної постемболическої легочної гіпертензії // Серце і судини. — 2004. — № 1. — С. 52-56.
45. Саенко В.Ф., Костылев М.В., Сморгевский В.И., Поляченко Ю.В. Профилактика венозных тромбозов та эмболий. — К., «Юмана». — 2001. — 117 С.
46. Крахмалова Е.О. Предикторы развития хронической постэмболической легочной гипертензии у больных с ТЭЛА // Український терапевтичний журнал. — 2002. — T. 4. — N 4. — С. 48-52.
47. Hirsh J., Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 2212-2245.
48. Como-Canella L., Gamello C., Martinez-Onsurbe P., et al. Acute right ventricular infarction secondary to a massive pulmonary thromboembolism // Eur Heart J — 1988. — N 9. — P. 534-540.
49. Task Force on Pulmonary Embolism European Society of Cardiology Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2000. — N 21. — P. 1301-1336.
50. McConnell M.V., Solomon S.D., Rayan M.E., Come P.C., Goldhaber S.Z., Lee R.T. // Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism // Am J Cardiol. — 1996. — Vol. 78. — N 4. — P. 469-73
51. Kurzyna M., Torbicki A., Pruszczyk V., Burakowska B. et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism // The American Journal of Cardiology. — 2002. — Vol. 90. — N5. — P507-511.
52. Au V., Jones D., Slavotinek J. Pulmonary hypertension secondary to left-sided heart disease: a cause for ventilation-perfusion mismatch mimicking pulmonary embolism // Br J Radiol. — 2001. — Vol. 74. — N 877. — P 86-88.
53. Pearson F.G., Ginsberg D.J., Hiebert R.J., McKeenly C.A. et al. Chronic pulmonary embolism // In: General Thoracic Surgery, 1st Edn. — Philadelphia, Churchill Livingstone — 1995. — P. 597-611.
54. Толдуров Б.М., Шныркова Е.В., Кузьмич И.Н. и др. Комплексное лечение тромбозов легочной артерии в хирургической клинике // Укр. Кардіол. Журнал. — 2005. — № 3. — С. 58-62.
55. Толдуров Б.М. Хирургическое лечение хронической тромбоземболической легочной гипертензии — альтернатива трансплантации комплекса сердце-легкие // Укр. кардіол. журн. — 2004. — № 4. — С. 58-62.
56. Ігнатенко Г.А. Первинна легенева артеріальна гіпертензія // Донецьк, «Донбас». — 2009. — 535 С.
57. Zierer A., Voeller R., Melby S. et al Impact of calcium-channel blockers on right heart function in a controlled model of chronic pulmonary hypertension // Eur J Anaesthesiol. — 2009. — Vol 26. — N3. — P. 253-259.
58. Sahara M., Takahashi T., Imai Y., et al New insights in the treatment strategy for pulmonary arterial hypertension // Cardiovasc Drus Ther. — 2006. — Vol. 20. — N 5. — P. 0920-3206.
59. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — N 2. — P. 76-81.
60. Sitbon O., Humbert M., Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — N 23. — P. 3105-3111.
61. Бабак О.Я., Крахмалова Е.О. Динамика функционального состояния правого желудочка и давления в легочной артерии у больных хронической постэмболической легочной гипертензией на фоне приема антагонистов кальция // Серце і судини. — 2007. — № 1 (17). — С. 101-108.
62. Giris R., Mathai S.C., Krishnan J.A., Wigley F.M., Hassoun P.M. Long-term outcome of bosentan treatment in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. // J. Heart Lung Transplant. — 2005. — Vol 24. — N 10. — P. 1626-1631.
63. Galie N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2 // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — N 23. — P. 3010-3019.
64. Ewert R., Wensel R., Opitz C.F. Aerosolized Iloprost for primary pulmonary hypertension // The N Eng J Med. — 2000. — Vol 343. — N 19. — P. 224-234.
65. Prostacyclin and its Stable Analogue Iloprost // Springer-Verlag. — 1987. — P. 17-24.
66. Hemmes A.R., Champion H.C. Right ventricular function and haemodynamic in pulmonary hypertension // Int J Clin Pract. — 2008. — N 160 (Suppl. 160). — P. 11-19.
67. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 173. — N 9. — P. 1023-1030.
68. Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension // N Engl J Med. — 1996. — N 334. — P. 296-301.
69. Barst R.J., Rubin L.J., McGoan M.D., Caldwell E.J., Long W.A., Levy P.S. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin // Ann Intern Med. — 1994. — N 121. — P. 409-415.
70. Warren J.B., Higenbottam T. Caution with use of inhaled nitric oxide // Lancet. — 1996. — N 348. — P. 629-630.
71. Hoepfer M.M., Olschewski H., Ghofrani H.A. et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension // J Am Coll Cardiol. — 2000. — N 35. — P. 176-182.
72. Miller O.L., Tang S.F., Keech A., Celermaier D.S. Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide // Lancet. — 1995. — N 346. — P. 51-52.
73. Zwissler B., Kemming G., Habler O., et al. Inhaled prostacyclin (PGI2) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome // Am J Respir Crit Care Med. — 1996. — N 154. — P. 1671-1677.
74. Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension // New Eng. Journ. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 342-349. ■