

doi: 10.17116/terarkh201688663-73

© И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, 2016

## Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть)\*

И.Е. ЧАЗОВА, Т.В. МАРТЫНЮК от имени рабочей группы по разработке и подготовке текста Российских рекомендаций по диагностике и лечению ХТЭЛГ\*\*

НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

В статье представлены современные подходы к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) из документа «Федеральные рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ», одобренного 11 декабря 2015 г. на III Российском конгрессе по легочной гипертензии. Рекомендации разработаны с целью оптимизации лечения больных ХТЭЛГ на основании анализа данных современных регистров, многоцентровых рандомизированных клинических исследований, национальных и международных руководств и согласительных документов, опубликованных за последние годы. ХТЭЛГ является уникальной формой легочной гипертензии, поскольку потенциально излечима с помощью хирургического лечения. Представлены показания и противопоказания к операции легочной тромбэндартерэктомии, подготовка к операции, оснащение операционной, особенности ведения послеоперационного периода и возможные осложнения, а также отдаленные результаты. В плане терапии, помимо немедикаментозных мероприятий, обсуждаются средства поддерживающей и специфической терапии ХТЭЛГ, а также баллонная ангиопластика легочных артерий и трансплантация легких/комплекса сердце—легкие. В заключении предложен алгоритм ведения пациентов и требования к экспертному центру по проблеме ХТЭЛГ.

*Ключевые слова:* хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, диагностика, лечение, клинические рекомендации.

## Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2)

I.E. CHAZOVA, T.V. MARTYNYUK on behalf of the Working Group on Text Preparation for Russian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of CTEPH\*\*\*

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The paper gives current approaches to treating chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) from the document «Federal Guidelines for the Diagnosis and Treatment of CTEPH» approved at the Third Russian Congress on Pulmonary Hypertension on December 11, 2015. The guidelines had been elaborated to optimize the treatment of patients with CTEPH on the basis of an analysis of the data of the present-day registries and multicenter randomized clinical trials, national and international guidelines and consensus documents, and documents published in recent years. CTEPH is a unique form of pulmonary hypertension since it is potentially curable by surgical treatment. The paper presents indications for and contraindications to pulmonary thromboendarterectomy; preparation for surgery; operating room facilities; the specific features of postoperative management and possible complications; and long-term results. In terms of therapy, in addition to non-pharmacological measures, the authors discuss maintenance and specific treatment options for CTEPH, balloon pulmonary angioplasty, and lung/heart-lung transplantation. In conclusion, they propose a management algorithm in patients with CTEPH and requirements for its problem to the center of experts.

*Keywords:* chronic thromboembolic pulmonary hypertension, diagnosis, treatment, clinical guidelines.

АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина  
ВПС — вентиляционно-перфузионная скintiграфия  
ГМК — гладкие мышечные клетки  
ДЗСТ — диффузные заболевания соединительной ткани

ДЛА — давление в легочной артерии  
ДЛА<sub>ср.</sub> — среднее ДЛА  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИК — искусственное кровообращение

\* I часть опубликована в №9, 2016 г.

\*\*Состав рабочей группы: член-корр. РАН, д.м.н., проф. И.Е. Чазова (председатель), д.м.н. Т.В. Мартынюк (зам. председателя), акад. РАН, д.м.н., проф. Р.С. Акчурин (Москва), д.м.н., проф. А.М. Чернявский (Новосибирск), к.м.н. К.В. Мершин (Москва), к.м.н. Н.М. Данилов (Москва), д.м.н., проф. Ю.Г. Матчин (Москва), Н.Ю. Драненко (Симферополь), М.А. Захарова (Симферополь), А.И. Иофин (Екатеринбург), В.И. Косолапова (Курган), Г.Х. Калимуллина (Казань), В.Ф. Лукьянчикова (Хабаровск), Е.В. Филиппов (Рязань).  
\*\*\*Working Group: Cor. Member of the Russian Academy of Sciences, Prof. I.E. Chazova, MD (Chairwoman), T.V. Martynyuk, MD (Deputy Chairwoman), Acad. of the Russian Academy of Sciences, Prof. R.S. Akchurin, MD (Moscow), Prof. A.M. Chernyavsky, MD (Novosibirsk), K.V. Mershin, Cand. Med. Sci. (Moscow), N.M. Danilov, Cand. Med. Sci. (Moscow), Prof. Yu.G. Matchin, MD (Moscow), N.Yu. Dranenko (Simferopol), M.A. Zakharova (Simferopol), A.I. Iofin (Yekaterinburg), V.I. Kosolapova (Kurgan), G.Kh. Kalimullina (Kazan), V.F. Luyanchikova (Khabarovsk), E.V. Filippov (Ryazan).

ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодистеразы-5  
 КПОС — катетеризация правых отделов сердца  
 КТ — компьютерная томография  
 ЛА — легочные(ая) артерии(я)  
 ЛАГ — легочная артериальная гипертензия  
 ЛГ — легочная гипертензия  
 ЛЖ — левый желудочек  
 ЛСС — легочное сосудистое сопротивление  
 МНО — международное нормализованное отношение  
 МНУП — мозговой натрийуретический пептид  
 МРТ — магнитно-резонансная томография  
 ОФП — острая фармакологическая проба

ПЖ — правый желудочек  
 РКИ — рандомизированные клинические исследования  
 СВ — сердечный выброс  
 ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой  
 ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии  
 ТЭЭ — тромбэндартерэктомия  
 ФК — функциональный класс  
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких  
 ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ  
 ЭТ-1 — эндотелин-1  
 ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация  
 ЭхоКГ — эхокардиография

## Глава 6. Лечение

### Немедикаментозные (общие) рекомендации

Общие меры и стандартное лечение у неоперабельных или ожидающих операцию больных ХТЭЛГ подобны таковым при ЛАГ. Соблюдение общих мероприятий позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания вследствие воздействия внешних факторов [1].

**Физическая активность.** Больные с ХТЭЛГ должны выполнять нагрузки в пределах той физической активности, которая возможна, исходя из уровня функциональных нарушений и выраженности клинической симптоматики. В повседневной жизни пациенты должны избегать возникновения выраженной одышки, синкопе, болей в грудной клетке. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме. В то же время больным следует поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры за счет выполнения ежедневных дозированных физических нагрузок, что способствует улучшению качества жизни и клинической симптоматики [1]. Показана роль специальных программ по реабилитации больных в улучшении показателей физического статуса. Необходимым условием является постоянный контроль медицинского персонала за проведением комплекса реабилитации [2].

**Беременность, роды, заместительная гормонотерапия в постменопаузе** связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности. Беременность противопоказана неоперабельным больным и больным с резидуальной ХТЭЛГ, так как материнская смертность составляет 30–50%. [3]. Всем пациенткам репродуктивного возраста должны быть рекомендованы соответствующие методы контрацепции. Предпочтительно использование контрацептивов, не содержащих эстрогены, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации. При оценке мер контрацепции важно подчеркнуть, что барьерные методы безопасны, но не обеспечивают надежного контрацептивного эффекта. Препараты прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, этногестрел) эффективны и безопасны в связи с отсутствием потенциального риска, связанного с назначением эстрогенов, которые ранее применялись в пероральных контрацептивных средств. Бозентан может снижать эффективность пероральных контрацептивных средств, по-

этому для достижения надежного эффекта целесообразно сочетать два метода контрацепции. Возможно применение интравагинальных препаратов. В случае беременности больная должна быть предупреждена о высоком риске фатального исхода и необходимости прерывания беременности.

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

**Путешествия.** Гипоксия усугубляет вазоконстрикцию, поэтому во время полетов на авиатранспорте больным ХТЭЛГ с ФК III–IV при парциальном давлении  $O_2$  в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт.ст.) необходимо проводить дополнительную кислородотерапию [1, 4]. Скорость 2 л/мин достаточна для повышения давления кислорода, соответствующего таковому на уровне моря. Всем пациентам, совершающим авиаперелеты в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы, данные о местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контактную информацию.

**Психологическая поддержка и помощь.** Информация о тяжести заболевания, полученная больными из немедицинских источников, приводит к повышенной тревоге или депрессии, что существенно снижает качество жизни таких пациентов. Часто диагноз становится причиной социальной изоляции, поэтому мотивация участвовать в сообществах больных крайне важна для повышения уверенности в себе, улучшения настроения и общего состояния. Для адаптации пациентов в жизни и обществе, понимания своей болезни показаны помощь психолога или психиатра, а также поддержка других пациентов и их близких [1].

**Профилактика инфекционных заболеваний.** Возникновение пневмонии усугубляет течение заболевания, всегда требует проведения быстрой диагностики и немедленного начала эффективного лечения. Следует рекомендовать пациентам вакцинирование от гриппа и пневмококковой инфекции [1].

**Хирургическая помощь.** Предпочтительным видом анестезиологического пособия является местная, проводниковая или эпидуральная анестезия, которая переносится лучше, чем общая анестезия. Необходимо заблаговремен-

#### Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна — д.м.н., проф., и.о. Генерального директора ФГБУ РКНПК, дир. НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК, рук. отд. гипертонии, чл.-корр. РАН

#### Контактная информация:

Мартынюк Тамара Витальевна — д.м.н., рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК; тел.: +7(495)414-6450; e-mail: trukhiniv@mail.ru

но осуществлять перевод больных с пероральной антикоагулянтной терапии на подкожное или внутривенное введение препаратов. Хирургические вмешательства связаны с повышенным риском, особенно при ФК IV, а также в случае торакальной или абдоминальной операции. В периоперационном периоде обязательно проводится терапия гепарином [5].

**Контроль уровня гемоглобина.** Пациенты крайне чувствительны к снижению уровня гемоглобина в крови, поэтому даже невыраженная анемия обуславливает необходимость быстрого эффективного лечения. Гемоэксфузии больным ХТЭЛГ не показаны.

### Хирургическое лечение: легочная ТЭЭ

С начала 60-х годов XX века для лечения больных ХТЭЛГ применяют операцию двусторонней ТЭЭ из ЛА, или легочной эндартерэктомии. Эта операция стала стандартом лечения заболевания и, как показали данные регистра ХТЭЛГ, является залогом благоприятного прогноза. После успешного хирургического лечения у большинства больных удается значительно снизить ЛСС и уменьшить риск развития декомпенсации ПЖ. ТЭЭ является методом выбора при лечении больных ХТЭЛГ [1, 4–6].

**Показания и противопоказания.** Абсолютными показаниями к хирургическому вмешательству являются:

- верифицированный диагноз ХТЭЛГ;
- доказанный тромбозэмболический генез ЛГ при соответствующих изменениях ЛА;
- ЛСС  $\geq 300$  дин/см/с<sup>-5</sup>, при этом ДЛА<sub>ср.</sub>  $\geq 25$  мм рт.ст. (при физической нагрузке  $\geq 30$ –35 мм рт.ст. [5, 6].

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

**Противопоказания:**

— *недоступное операции поражение легочных артерий* — наиболее значительное, частое противопоказание к операции, поскольку обуславливает высокий риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде. Может быть установлено только в экспертном центре, имеющем опыт операций ТЭЭ. Доступность поражения должна определяться хирургом, исходя из опыта клиники.

*Тяжелая дисфункция ПЖ* может стать причиной критической сердечной недостаточности после операции, особенно при резидуальной ЛГ. На высокий риск указывают размеры ПЖ, трикуспидальная регургитация III–IV степени, скорость и амплитуда движения кольца трикуспидального клапана, высокий уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП), анасарка, асцит, гидроторакс. Пока не разработаны критерии оценки периоперационного риска, основанные на функции ПЖ. Считается, что даже при выраженной дисфункции ПЖ выполнение операции возможно, и в таких случаях следует ориентироваться на ЛСС.

*Заболевания легочной ткани* — интерстициальные и обструктивные заболевания легочной ткани тяжелой и средней степени тяжести (альвеолиты, интерстициальные пневмонии, хроническая обструктивная болезнь легких — ХОБЛ, бронхиальная астма), сопровождающиеся выраженными изменениями вентиляционных показателей —

способствуют нарушению вентиляционно-перфузионно-го соотношения в послеоперационном периоде.

*Риск развития посткапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде* имеется при не корригируемой патологии левых отделов сердца, редко — при обструкции легочных вен.

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

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

*Другие противопоказания к проведению искусственного кровообращения (ИК) с остановкой кровообращения* — острые расстройства коронарного и мозгового кровообращения, выраженные стенотические изменения брахиоцефальных артерий, острые расстройства коагуляции и другие тяжелые заболевания.

Основными факторами, влияющими на прогноз после операции ТЭЭ, являются ФК, степень резидуальной ЛГ, риск развития повторной ТЭЭЛА [5, 6].

Зарубежные регистры позволили установить, что 40% больных ХТЭЛГ являются неоперабельными в силу противопоказаний, дистального поражения легочного сосудистого русла или тяжести гемодинамических нарушений. Ведущей клиникой по хирургическому лечению больных ХТЭЛГ г. Сан-Диего (США) разработана хирургическая классификация заболевания с выделением по анатомическому принципу 4 групп (табл. 6) [7].

Пожилой возраст пациента не является противопоказанием к операции. Высокое ЛСС и выраженная дисфункция ПЖ также не являются противопоказаниями к выполнению легочной ТЭЭ при явном проксимальном поражении ЛА [5, 6].

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

**Подготовка к операции.** Несмотря на отсутствие единого мнения процедура имплантации кава-фильтра перед операцией не является общепризнанной.

Перед операцией большинство больных ХТЭЛГ длительное время получают вазодилататоры и диуретики. Следует стремиться к уменьшению проявлений застойной сердечной недостаточности, почечной и печеночной дисфункции. При признаках выраженной дисфункции ПЖ возможно проведение курса специфической для ЛАГ терапии (риоцигуат, силденафил, бозентан) в течение 1–3 мес (см. раздел 6.3.2. *Специфическая терапия*). Лечение антикоагулянтами пациенты должны получать вплоть до момента операции. С этой целью больного переводят на лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами [5].

**Оснащение операционной.** Для выполнения операции ТЭЭ от бригады врачей требуется опыт проведения тора-

кальных и сердечно-сосудистых операций. Необходимы средства инвазивного мониторинга давления в полостях сердца и гемодинамики. Для оценки состояния сердца применяется чреспищеводная ЭхоКГ. В распоряжении бригады должны быть системы для бронхоскопии, бронхоокклюзии, подачи оксида азота и ингаляции простаноидов. Рекомендуется иметь в распоряжении систему для проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и специалистов по работе с ней [8].

**Хирургическое вмешательство.** Классический вариант операции ТЭА из ЛА проводится с использованием ИК в условиях глубокой гипотермии и кардиopleгии [5, 6, 9]. Для наиболее полного удаления тромботического материала применяются периоды полной остановки кровообращения, не превышающие общепринятые лимиты безопасности. Операции проводятся из срединной стернотомии. Подключается аппарат ИК по схеме полые вены—восходящая аорта и начинается охлаждение больного. Доступ к левой ЛА обычно осуществляется от основного ствола, к правой ЛА — в промежутке между верхней полой веной и восходящей аортой. Во избежание перегрузки полостей давлением дренируется полость ЛЖ и ЛА. Для остановки сердца применяется кардиopleгический раствор.

Практически во всех случаях операция проводится в варианте двусторонней эндартерэктомии [5, 10]. Проведение операций в другом формате и условиях может сопровождаться большим количеством осложнений или быть низкоэффективным. Основным принципом операции является удаление старого тромботического материала вместе с интимомедиальным слоем. Эта методика позволяет выполнить наиболее полное устранение обструктивных изменений в артериях. Эффективность удаления тромботического материала зависит как от степени квалификации оперирующей бригады, так и от особенностей материала. Оценка таких параметров, как плотность интимы ЛА, толщина фиброзного слоя и его способность к отделению, не может быть проведена до операции, что не позволяет точно оценить эффект и риски, связанные с хирургическим лечением.

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

При необходимости возможно выполнение дополнительных вмешательств на сердце — ушивание открытого овального окна или дефекта межпредсердной перегородки, коронарное шунтирование, пластика трикуспидального клапана и др. Относительная трикуспидальная регургитация в большинстве случаев не требует коррекции и уменьшается по мере уменьшения объема ПЖ. При подозрении на резидуальную ЛГ с профилактической целью вводят легочные вазодилататоры. После окончания ИК осуществляют расчет показателей гемодинамики. При сниженном сердечном выбросе (СВ) показано введение легочных вазодилататоров (простаноиды и окись азота) и адrenomиметиков. Для нормализации сниженного периферического сосудистого сопротивления и увеличения наполнения ПЖ нередко требуется продленная инфузия вазопрессоров.

### Послеоперационный период и возможные осложнения.

Ранний послеоперационный период характеризуется повышенным ЛСС и признаками низкого наполнения ЛЖ. Это вызвано тем, что у большинства больных в результате ИК возникает обратимое повреждение микрососудистого русла, которое при нормальном течении имеет тенденцию к постепенному разрешению в ближайшие 12—24 ч. После снижения ЛСС резко уменьшается посленагрузка ПЖ, что при недостаточной волюмической поддержке может привести к синдрому малого выброса [5]. В раннем послеоперационном периоде необходимо начать терапию прямыми антикоагулянтами под соответствующим лабораторным контролем. Особое внимание уделяется больным с антифосфолипидным синдромом, у которых показатели активированного времени свертывания крови и активированного тромбопластинового времени могут быть ложно завышенными.

Снижение ЛСС через 10—12 ч после операции менее 300 дин/см/с<sup>-5</sup> обычно свидетельствует о хорошем прогнозе и возможности экстубации пациента. При сохранении признаков повышенного ЛСС более 400—500 дин/см/с<sup>-5</sup> может потребоваться более длительный восстановительный период. Показаны длительная седативная терапия и щадящие методы искусственной вентиляции легких. Через несколько суток происходит адаптация легочно-капиллярного русла к новым условиям и риск реперфузионного повреждения уменьшается. В этот период 1—2 раза в сутки следует проводить рентгенографию легких. Появление инфильтративных теней на рентгенограмме должно насторожить врачей из-за высокого риска развития трудно обратимых изменений легочной ткани и как следствие поддержания порочного круга: реперфузионный отек — прирост ЛСС — повышение ДЛА — реперфузионный отек [10]. Крайняя степень выраженности реперфузионного повреждения сопровождается тяжелой гипоксемией, резидуальной ЛГ, снижением СВ. В таких ситуациях единственным средством поддержания нормальной оксигенации и гемодинамики может стать ЭКМО [8, 11].

Легочное кровотечение относится к наиболее опасным осложнениям операции и обычно возникает сразу после восстановления кровотока в ЛА [5, 6]. Основной причиной служит локальная перфорация ЛА или диффузное пропотевание крови через истонченную стенку сосуда. Для остановки такого кровотечения применяют эндобронхиальную окклюзию, прямое лигирование сосуда, резекцию соответствующих сегментов легкого и разгрузку легочного русла при помощи веноартериального ЭКМО. Однако даже при применении всех современных методов летальность при легочном кровотечении может достигать 50%. Послеоперационный период может осложниться развитием правожелудочковой недостаточности. При развитии этого осложнения нормальные показатели ДЛА могут дезориентировать врача. Поэтому необходим строгий контроль не только показателей давления в полостях сердца, но и СВ. Лечение правожелудочковой недостаточности проводится согласно общепринятым рекомендациям. Наиболее эффективен в таких случаях оксид азота, который обычно приходится сочетать с кардиотоническими и вазотоническими препаратами.

При недостаточной эффективности антикоагулянтов может развиваться тромбоз или тромбоэмболия ЛА [5]. Диагноз этого состояния труден и может быть поставлен толь-

ко после проведения КТ-ангиопульмонографии. При крайней степени выраженности тромбоза может потребоваться хирургическое извлечение тромбов или тромболитическая терапия.

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

Применение длительного ИК и остановки циркуляции потенциально опасно развитием органной дисфункции. Среди таких осложнений наиболее значимы поражения центральной нервной системы. Однако при соблюдении всех принципов проведения операций с остановкой ИК риск развития подобных осложнений невелик — 1–2%.

Для восстановления больных после операции легочной ТЭЭ требуется длительное время. Считается, что эффект операции достигается лишь к 3–6 мес послеоперационного периода. ДЛА может снижаться в течение полугодия после операции, что связано с обратным ремоделированием сердца и легочных сосудов, и возможно оценить с помощью ЭхоКГ. Уменьшение правых отделов сердца, купирование трикуспидальной недостаточности и одновременная нормализация левых отделов свидетельствуют о хорошем объемном кровотоке в легких. Контрольная КПОС для определения дальнейшей тактики ведения больного показана через 6–12 мес после ТЭЭ. Однако при хорошей переносимости умеренных и интенсивных физических нагрузок достаточным является неинвазивный контроль (тест с 6-минутной ходьбой — ТШХ, электрокардиограмма, МНУП, ЭхоКГ, МРТ или КТ-ангиопульмонографии) [5, 6, 12, 13].

**Отдаленные результаты операции ТЭЭ.** Летальность при проведении ТЭЭ по данным экспертных центров составила 1–5% [4, 13]. Показатель зависит от опыта центра. Выживаемость пациентов к 10-му году после операции ТЭЭ, по данным разных авторов, составляет 75–85% и в дальнейшем существенно не отличается от популяционной. Как и в отношении ранних результатов, основными факторами, влияющими на отдаленный прогноз, являются тяжесть остаточной ЛГ, функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности и риск повторных тромбозов/эмболических осложнений.

#### Лекарственная терапия

Следует выделить два раздела лекарственной терапии у больных ЛГ: поддерживающая (пероральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая антагонисты кальция, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, стимуляторы гуанилатциклазы (табл. 7) [1, 4].

**Поддерживающая терапия.** Пероральные антикоагулянты составляют основу медикаментозной терапии, назначаются пожизненно, в том числе оперированным пациентам. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин [1, 12, 13]. Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы. При назначении варфарина целевыми уровнями МНО являются 2,5–3,5 [5].

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

**Диуретики** рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации ПЖ, позволяют улучшить клиническое состояние больных [1]. Дозы диуретиков должны аккуратно подбираться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения АД. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20–120 мг/сут, этакриновая кислота 50–100 мг/сут, торасемид 5–20 мг/сут. Целесообразно добавление антагонистов альдостерона: верошпирон 25–150 мг, эплеренон 25–50 мг. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек.

**Оксигенотерапия** рекомендуется всем больным при наличии значительной десатурации в покое ( $SpO_2 < 90\%$ ) [1]. Оксигенотерапия также рекомендуется больным с сопутствующей ХОБЛ на протяжении не менее 15 ч/сут. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке.

**Сердечные гликозиды и инотропные препараты.** Снижение сократительной способности ПЖ является одним из важнейших механизмов прогрессирования сердечной недостаточности у больных с ХТЭЛГ [5]. Дигоксин в дозе 0,25 мг/сут рекомендуется для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях. Добутамин назначается в терминальной стадии заболевания и в ряде случаев позволяет достичь стабилизации состояния.

**Специфическая терапия.** Применение постоянной специфической для ЛАГ терапии требуется 3 группам больных с ХТЭЛГ:

1. Больным с ХТЭЛГ, которым отказано в операции (неоперабельная форма) (рис. 4).
2. Больным, перенесшим операцию ТЭЭ, но имеющим остаточную ЛГ (резидуальная/персистирующая форма).



Рис. 4. Категории пациентов с ХТЭЛГ, которым необходима специфическая для ЛАГ терапия.

**Таблица 6. Хирургическая классификация тромботических поражений при ХТЭЛГ**

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

**Таблица 7. Лекарственная терапия при ХТЭЛГ**

Поддерживающая	Специфическая
Пероральные антикоагулянты	Антагонисты кальция
Диуретики	Простаноиды
Сердечные гликозиды	Антагонисты рецепторов эндотелина
Оксигенотерапия	Ингибиторы фосфодиэстеразы-5
	Стимуляторы гуанилатциклазы

*Примечание.* Больным с ХТЭЛГ, в том числе после ТЭЭ, должна назначаться терапия лечебными дозами антикоагулянтов (варфарин с достижением целевого МНО 3,0 (2,5–3,5)). Эффективность других препаратов не доказана или находится в процессе исследования. МНО — международное нормализованное отношение.

3. Больные с ХТЭЛГ, отказавшиеся от предложенного хирургического лечения [5, 10, 14].

Теоретическая база в пользу применения специфической для ЛАГ терапии при ХТЭЛГ основывается на физиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этих форм ЛГ. Помимо обструкции проксимального русла морфологическая картина ХТЭЛГ характеризуется поражением микрососудистого русла легких, что служит обоснованием для применения препаратов, используемых для лечения больных ЛАГ [14, 15]. Так, при анализе гистологической картины дистальных ЛА у больных ХТЭЛГ в неокклюзированных областях могут развиваться неотличимые от ЛАГ проявления легочной артериопатии, в том числе плексиформные поражения. Как при ЛАГ, у больных ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови, нарушения в системе тромбосан—простациклин, нарушение продукции оксида азота, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания [16].

Современные специфические для ЛАГ препараты обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом дополнительных свойств — цитопротективных, антипролиферативных, антиагрегационных и т.д. [1, 4, 14]. Они воздействуют на мишени патогенеза заболевания — избыточную активацию системы эндотелина (антагонисты рецепторов эндотелина), дефицит эндогенного простациклина (аналоги простациклина — простаноиды) и оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы-5, стимуляторы гуанилатциклазы). Патогенетическая терапия направлена на улучшение и стабилизацию клинического состояния, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, позитивную динамику качества жизни больных, замедление прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза у больных. Однако у больных с ХТЭЛГ имеется очевидный дефицит доказательной базы. За последние 10 лет проведено несколько пилотных и рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые продемонстрировали возможность различных специфических для ЛАГ препаратов у пациентов с ХТЭЛГ в плане улучшения толерантности к физическим нагрузкам и гемодинамических параметров [15].

*Стимуляторы гуанилатциклазы.* Риоцигуат — представитель нового класса лекарственных препаратов, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы. Препарат имеет двойной механизм действия, так как, с одной стороны, он напрямую, независимо от эндогенного оксида азота стимулирует растворимую гуанилатциклазу, с другой стороны, повышает чувствительность растворимой гуанилатциклазы к эндогенному NO. За счет повышения уровня цГМФ риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферативного, воспалительного и фиброзного эффектов, что показано на экспериментальных моделях ЛГ. В РКИ II фазы риоцигуат у больных с ХТЭЛГ вызывал достоверное снижение ЛСС к 12-й неделе терапии, а также значительное увеличение пройденного расстояния в ТШХ [17].

РКИ III фазы CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Trial-1) стало первым исследованием по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ, в котором получены убедительные позитивные результаты. 261 пациент с неоперабельной формой ХТЭЛГ или персистирующей (резидуальной) ЛГ после ТЭЭ (27% больных), ранее не получавших специфические для ЛАГ препараты, рандомизированы для получения риоцигуата или плацебо в соотношении 2:1 [18]. Начальная доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки. Каждые 2 нед в зависимости от уровня АД и симптоматики осуществлялся подбор дозы до максимальной — 2,5 мг 3 раза в сутки. Алгоритм подбора доз представлен на рис. 5. В исследовании максимальная разовая доза риоцигуата 2,5 мг достигнута у 77% больных. К 16-й неделе лечения риоцигуат по сравнению с плацебо обеспечивал увеличение пройденного расстояния в ТШХ (основной критерий оценки) на 46 м ( $p < 0,001$ ). Причем улучшение результатов ТШХ было достоверным как в группе неоперабельных больных (+54 м), так и при резидуальных формах заболевания (+27 м). При изучении дополнительных критериев оценки позитивные, высокодостоверные результаты получены в ходе оценки динамики гемодинамических показателей (ЛСС, ДЛА<sub>ср.</sub>, сердечный индекс), МНУП, ФК, индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни. Не отмечено до-

**Индивидуальный подбор дозы препарата путем изменения дозы каждые 2 нед на основании результатов измерения АД до приема первой утренней дозы:**

- $\geq 95$  мм рт. ст.: повышение дозы
- 90–94 мм рт. ст.: сохранение дозы без изменения
- $< 90$  мм рт. ст. в отсутствие симптомов гипотонии: уменьшение дозы
- $< 90$  мм рт. ст. при наличии симптомов гипотонии: прекращение лечения на 24 ч и возобновление с минимальной дозы 0,5 мг

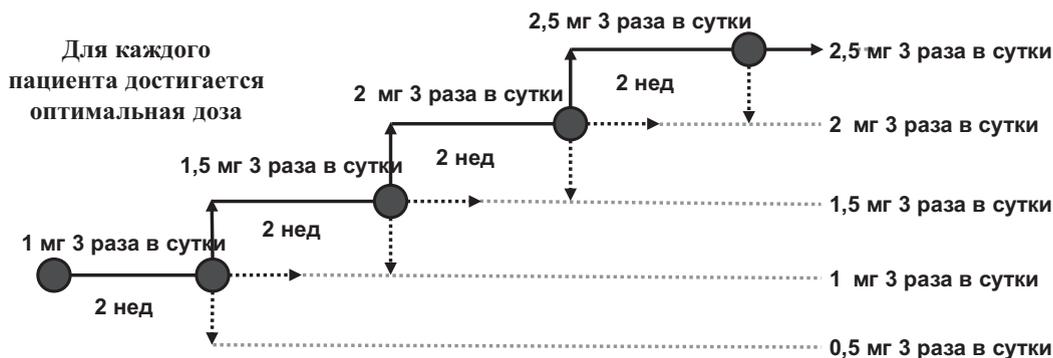


Рис. 5. Схема подбора доз риоцигуата.

стоверных различий между группами по влиянию на время до клинического ухудшения [18].

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

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

**Простаноиды** — перспективная группы препаратов, которые, помимо вазодилатирующего эффекта, оказывают антиагрегационное, противовоспалительное, антипролиферативное действие [1, 4]. Простагландин ( $I_2$ ) — мощный эндогенный вазодилататор с антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. У больных с ХТЭЛГ показано нарушение продукции простагландина, о чем свидетельствует снижение экспрессии простагландинсинтазы в ЛА и уменьшение синтеза простагландина [5, 19].

Илопрост — химически стабильный аналог простагландина, единственный зарегистрированный в нашей стране препарат в ингаляционной форме, рекомендованный

для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ. Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции [1].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 эффективность илопроста оценивалась у 203 больных ЛАГ различной этиологии, из них 57 имели ХТЭЛГ (неоперабельные формы) [20]. Повторные ингаляции в течение дня проводились 6–9 раз по 2,5–5 мкг на ингаляцию (в среднем до 45 мкг/сут). Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, достоверно снижал ЛСС и частоту клинических исходов. При использовании ультразвуковых небулайзеров длительность ингаляции составляет 5–10 мин. Илопрост отличается хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами были «приливы» и боли в челюсти.

С 2010 г. ингаляционный илопрост одобрен для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ в нашей стране [1]. В настоящее время ингаляционный илопрост является препаратом второго ряда для постоянного лечения пациентов с ХТЭЛГ при наличии неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной формы после ТЭЭ. Препарат рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии. Ингаляционный илопрост рекомендуется для применения в раннем послеоперационном периоде: при сохранении резидуальной ЛГ (ЛСС  $> 500$  дин/с/см<sup>5</sup>) целесообразно назначение по схеме: 2 мл (1 ампула, 10 мкг) каждые 2–3 ч через контур искусственной вентиляции легких — до 9 ингаляций в сутки [5].

**Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ).** ЭТ-1 — пептид эндотелиального происхождения, характеризую-

щийся мощным вазоконстрикторным и митогенным свойством в отношении гладких мышечных клеток (ГМК) [1]. Эффекты ЭТ-1 реализуются за счет воздействия на рецепторы двух типов — типа А (ЭТА), локализующиеся на ГМК, и типа В (ЭТВ), локализующиеся на эндотелиальных клетках и ГМК. Активация рецепторов ЭТА и ЭТВ ГМК оказывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция рецепторов ЭТВ способствует выведению ЭТ-1 из легких, увеличению продукции оксида азота и высвобождению простаглицлина. Активация системы эндотелина у больных ЛГ является обоснованием для использования антагонистов рецепторов к эндотелину, блокирующих рецепторы ЭТА или одновременно оба типа рецепторов — ЭТА и ЭТВ.

Бозентан — первый препарат из класса АРЭ неселективного действия, блокирующий рецепторы обоих типов. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension) изучались безопасность и эффективность бозентана у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ [21]. У 157 больных с неоперабельной ХТЭЛГ терапия бозентаном в течение 16 нед по сравнению с плацебо приводила к улучшению таких показателей легочной гемодинамики, как ЛСС и сердечный индекс. При этом влияние препарата на расстояние в ТШХ (+2 м) оказалось недостоверным. ФК и время до развития клинического ухудшения в результате терапии бозентаном по сравнению с плацебо существенно не менялись. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных в зависимости от дозы и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом гепатотоксического эффекта бозентана является зависимость от дозы конкуренция с переносчиком желчных кислот, что приводит к их задержке в гепатоцитах. При терапии бозентаном требуется ежедневный контроль уровня трансаминаз в крови.

Рекомендуется назначение препарата в начальной дозе 62,5 мг 2 раза в сутки с последующим увеличением дозы до 125 мг 2 раза в сутки под тщательным ежемесячным контролем ферментов печени [1]. Бозентан может вызывать анемию, что обуславливает необходимость контроля уровней гемоглобина и гематокрита крови, а также задержку жидкости с появлением периферических отеков. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта.

Амбризентан — несульфонамидный АРЭ, производное пропановой кислоты, селективный антагонист рецепторов ЭТА [1]. В настоящее время препарат изучается в РКИ у больных ХТЭЛГ. АРЭ (бозентан, амбризентан) являются препаратами третьего ряда для лечения ХТЭЛГ:

Бозентан в дозе 62,5 мг 2 раза (начальная доза), рекомендуется повышение дозы до 125 мг 2 раза в сутки через 4 нед под контролем уровня трансаминаз.

Амбризентан 5—10 мг 1 раз в сутки.

*Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ИФДЭ-5).* Силденафил — мощный селективный ингибитор зависимой от цГМФ фосфодиэстеразы-5, предотвращающий деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ [1, 4]. ИФДЭ-5 дают антипролиферативный эффект. В нашей стране с 2011 г. для лечения больных ЛГ одобрен силденафил. К настоящему времени накоплены данные,

демонстрирующие его хорошую переносимость и эффективность у больных с ЛГ различной этиологии. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛГ, ЛГ, ассоциированной с ДЗСТ, ВПС, при ХТЭЛГ в разовых дозах 25—75 мг 2—3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Описаны редкие побочные эффекты препарата — головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия.

В РКИ SUPER-1 включались только больные с ЛАГ ( $n=278$ ), которые получали силденафила цитрат в дозах 20, 40 и 80 мг 3 раза в сутки, что приводило к улучшению клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [22]. Одобренная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при применении дозы 80 мг 3 раза в сутки.

В единственном РКИ у 19 больных с ХТЭЛГ при 12-недельном назначении силденафил по сравнению с плацебо приводил к достоверному снижению ЛСС и улучшению ФК, без существенного различия в динамике расстояния в ТШХ [23]. В настоящее время при ХТЭЛГ возможно назначение силденафила не по показаниям.

*Антагонисты кальция* могут назначаться больным с ХТЭЛГ в редких случаях при положительной ОФП по данным КПОС, что указывает на наличие вазоспастического компонента [5]. Препаратами выбора являются дигидропиридиновые производные или дилтиазем (при склонности к тахикардии). Однако эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при ХТЭЛГ не доказана. В качестве дополнительной терапии этот класс препаратов востребован при сопутствующей артериальной гипертонии или ИБС [4].

### Баллонная ангиопластика легочных артерий

Развитие эндоваскулярных технологий направлено на разработку альтернативной методики лечения неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ [24]. Баллонная ангиопластика может рассматриваться у ряда пациентов с ХТЭЛГ в случае невозможности оперативного лечения или резидуальной ЛГ после операции легочной ТЭЭ, хотя надежная доказательная база пока отсутствует. Тем не менее в рекомендациях, принятых Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2015 г., ангиопластика при дистальном типе поражения ЛА вошла в алгоритм лечения ХТЭЛГ с уровнем доказательности Ib [4].

Баллонная ангиопластика ЛА при ХТЭЛГ представляет собой сложное многоэтапное вмешательство, требующее специальной подготовки бригады [24, 25]. Фиброзирующее поражение множества сегментарных ветвей, распространение поражения до уровня субсегментарных артерий, высокое давление в ЛА затрудняют выполнение вмешательства и могут приводить к развитию различных осложнений. К этому следует добавить трудности катетеризации дистальных ветвей ЛА и опасности введения больших объемов контрастного вещества. Требуется тщательная подготовка больного к процедуре, в том числе медикаментозная, а во время вмешательства должен постоянно присутствовать анестезиолог или специалист по интенсивной терапии.

К настоящему времени в ряде стран, включая Россию, накоплен позитивный опыт, демонстрирующий улучшение

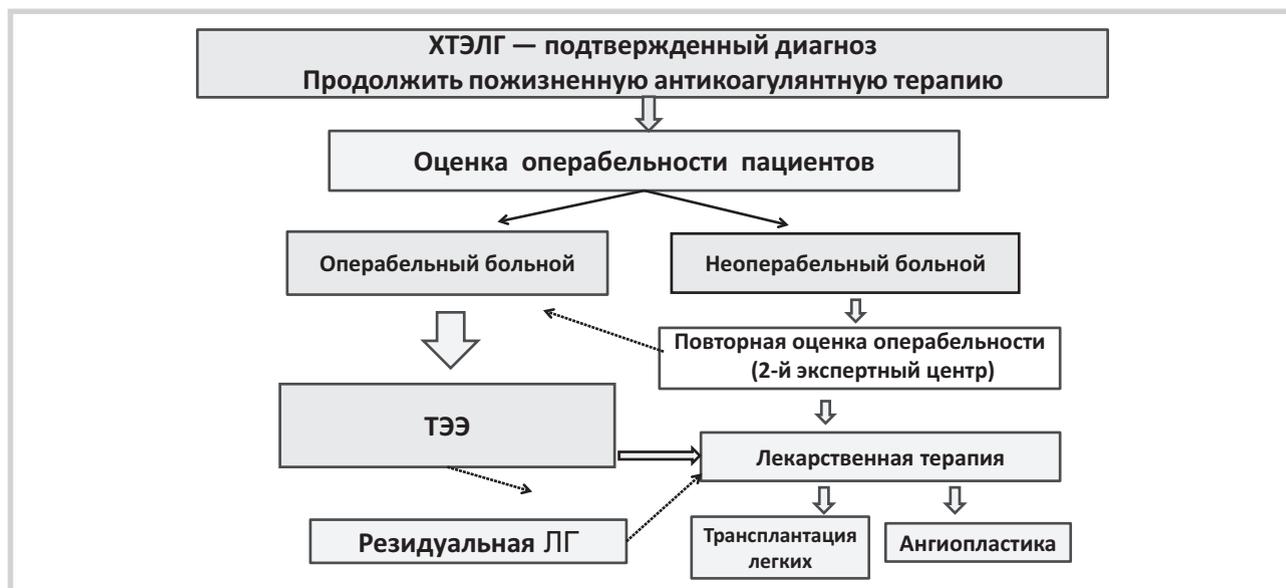


Рис. 6. Тактика ведения больных с ХТЭЛГ.

функционального и гемодинамического статуса у пациентов с дистальной формой заболевания [26]. У большинства больных удается снизить ДЛА и ЛСС, уровень NT-proBNP. В среднем для достижения позитивных результатов требуется проведение 2 сессий и более с перерывами 14–21 день.

Основной проблемой, как и при операциях ТЭЭ, является реперфузионный отек легких. По данным японских авторов, частота развития тяжелого реперфузионного отека, требующего применения методов вспомогательной или полной искусственной вентиляции легких, составила 6% [27]. Факторами риска реперфузионного повреждения при ангиопластике являются степень повышения ДЛА и ЛСС, большое количество открытых в результате одной процедуры сосудов (больше 2 сегментарных артерий), первая выполненная у пациента процедура. Методами профилактики реперфузионного повреждения легких служат поэтапное баллонирование пораженной артерии 2 или 3 баллонами, начиная с баллона минимального диаметра до баллона, соответствующего референсному диаметру артерии. Форсированный диурез после вмешательства, использование постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР-терапии) и горизонтальное нахождение больного на контралатеральной стороне (на боку) в течение 12 ч после вмешательства. В ряде случаев может потребоваться поддержка ЭКМО. Редким, но опасным осложнением процедуры является кровохаркание, развивающееся вследствие перфорации артерии проводником. В случае невозможности купирования осложнения введением протамина сульфата, предпринимается эндоваскулярное окклюзирование поврежденной артерии, которое в большинстве случаев купирует состояние [5].

#### Трансплантация легких/комплекса сердце—легкие

Трансплантация легкого/легких или комплекса сердце—легкие может рассматриваться в качестве возможного варианта лечения у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или тяжелой резидуальной ЛГ [4]. С трансплантацией связаны такие проблемы, как дефицит донорских органов, пожизненное применение иммуносупрессантов, хронические инфекции. Риск развития осложнений зна-

чительно выше у пациентов, которым проведена ТЭЭ с развитием резидуальной ЛГ. В лист ожидания не включаются пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года при ФК III–IV с недавно развившимся ухудшением в виде тяжелой одышки или гемодинамической нестабильности. Общая смертность после трансплантации у пациентов с ХТЭЛГ составляет около 20%, независимо от типа трансплантации (односторонняя, билатеральная или комбинация сердце—легкие с 5-летней выживаемостью примерно 50%.

#### Алгоритм ведения пациентов

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

Пациенты с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ должны пожизненно получать антикоагулянты (рис. 6). Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин с достижением целевого МНО 2,5–3,5.

Решение о выборе лечебной тактики у пациентов с ХТЭЛГ должно приниматься в экспертном центре по проблеме ХТЭЛГ в результате междисциплинарного консилиума, включающего терапевтов, рентгенологов, хирургов, обладающих достаточным опытом хирургического лечения больных ХТЭЛГ (табл. 8).

Легочная ТЭЭ показана всем пациентам с ХТЭЛГ, которые оцениваются в экспертном центре как операбельные.

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

Специфическая для ЛАГ терапия может быть назначена в экспертном центре по проблеме ЛГ после проведения соответствующих диагностических процедур.

Предоперационная подготовка больного может включать назначение специфической терапии для ЛАГ сроком до 2 мес.

Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде по усмотрению оперирующей бригады профилактически могут быть назначены специфические для ЛАГ препараты с парентеральным и ингаляционным путем введе-

Таблица 8. Рекомендации по лечению пациентов с ХТЭЛГ

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Всем пациентам с ХТЭЛГ рекомендована пожизненная антикоагулянтная терапия	I	C
Оценка операбельности и выбор тактики лечения у всех пациентов с ХТЭЛГ должны проводиться в экспертных центрах консилиумом врачей	I	C
Оценка операбельности и определение других стратегий лечения должна проводиться у всех пациентов с ХТЭЛГ мультидисциплинарной командой экспертов	I	C
Легочная ТЭЭ 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 ТЭЭ	I	B
Специфические для ЛАГ препараты могут быть назначены для лечения пациентов с симптомами ХТЭЛГ в случае невозможности выполнения ТЭЭ вследствие наличия неоперабельной формы заболевания по оценке команды хирургов, включающей, как минимум одного хирурга с опытом проведения ТЭЭ или при резидуальной ЛГ после легочной ТЭЭ	IIIb	B
Баллонная ангиопластика ЛА может быть рассмотрена для пациентов с ХТЭЛГ в случае неоперабельности или резидуальной форме ЛГ после ТЭЭ	IIIb	C

ния. При наличии признаков резидуальной ЛГ может быть назначена постоянная специфическая для ЛАГ терапия.

После ТЭЭ пациенты должны получать терапию лечебными дозами антикоагулянтов пожизненно. Предпочтительно назначение непрямых антикоагулянтов с целевым МНО 2,5—3,5. Эффективность других антикоагулянтов не доказана или находится в процессе исследования.

Через 6—12 мес после ТЭЭ все пациенты должны быть оценены для выявления резидуальной ЛГ с использованием при необходимости инвазивных методов

Препаратом выбора для лечения больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ является стимулятор гуанилатциклазыриоцигуат.

Ингаляционный илопрост как средство второго ряда можно рекомендовать в виде моно- и комбинированной терапии. АРЭ и силденафил рассматриваются в качестве лекарственных препаратов третьего ряда. Через 6 мес 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 хирургического лечения или резидуальной ЛГ после операции ТЭЭ.

Трансплантация легкого/легких или комплекса сердце—легкие показана больным с ХТЭЛГ при неадекватном клиническом эффекте всех доступных методов лечения и должна проводиться только в экспертных центрах.

### Глава 7. Требования к экспертному центру по проблеме ХТЭЛГ

Для оптимизации медицинской помощи больным с ХТЭЛГ и другими формами ЛГ в нашей стране целесообразно формирование структуры экспертных центров. В соответствии с международными рекомендациями экспертным может считаться центр, в котором наблюдаются 50 больных с ЛАГ или ХТЭЛГ и более, ежемесячно выявляется не менее 2 новых случаев ЛАГ или ХТЭЛГ [4, 10]. Экспертным по проблеме хирургии ХТЭЛГ является центр, выполняющий 20 операций ТЭЭ и более в год с уровнем смертности <10%.

Экспертный центр должен:

1. Располагать высококвалифицированным персоналом:

- как минимум, 2 консультанта (кардиологи и/или пульмонологи) (специализация в области ЛГ);
- радиолог (эксперт в области ЛГ);
- кардиолог со специализацией по ЭхоКГ;
- специалист по психологической помощи и социальной адаптации пациентов;
- обмен информацией (телефон, интернет).

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

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

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

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

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

6. Осуществлять образовательные программы.

7. Взаимодействовать с ассоциациями пациентов.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;9:4-23.
2. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114:1482-1489.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618397
3. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2003;24:761-781.  
doi:10.1016/S0195-668X(03)00098-8
4. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-975.  
doi:10.1183/13993003.01032-2015
5. Мершин К.В., Акчурин Р.С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. В кн.: *Легочная гипертензия*. Под ред. Чазовой И.Е., Мартынюк Т.В. М.: Практика; 2015.
6. Чернявский А.М. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия. В кн.: *Легочная гипертензия*. Под ред. Авдеева С.Н. М.; ГЭОТАР-Медиа; 2015.
7. Keith McNeil, John Dunning. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) *Heart*. 2007;93(9):1152-1158.  
doi:10.1136/hrt.2004.053603
8. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1261-1267.  
doi:10.1016/j.athoracsur.2008.06.037
9. 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;141:702-710.  
doi:10.1016/j.jtcvs.2010.11.024
10. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D92-D99.  
doi:10.1016/j.jacc.2013.10.024
11. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD et al. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:2139-2145.  
doi:10.1016/j.athoracsur.2006.07.020
12. Wilkens H, Lang I, Behr J et al. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Respir* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978639> *Invesutig*. 2013;51(3):134-146.  
doi:10.1016/S0167-5273(11)70493-4
13. 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;17(6):301-334.  
doi:10.1155/2010/704258
14. Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J*. 2013;41:8-9.  
doi:10.1183/09031936.00181212
15. Мершин К.В., Мартынюк Т.В. Место медикаментозной терапии в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014;1:113-118.
16. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-2020.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565
17. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M et al. Riociguat for chronic Thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: A phase II study. *Eur Respir J*. 2010;36:792-799.  
doi:10.1183/09031936.00182909
18. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-329.  
doi:10.1056/NEJMoa1209657
19. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2007;5:483-489.  
doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02394.x
20. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-329.  
doi:10.1056/NEJMoa020204
21. Jai's X, D'Armini AM, 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;52:2127-2134.  
doi:10.1016/j.jacc.2008.08.059
22. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-2157.  
doi:10.1056/NEJMoa050010
23. Reichenberger F, Voswinkel R, Enke B et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:922-927.  
doi:10.1183/09031936.00039007
24. Kataoka M, Inami T, Hayashida K et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:756-762.  
doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390
25. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2012;76:485-488.  
doi:10.1253/circj.CJ-11-1217
26. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Мартынюк Т.В. и др. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России). *Consilium medicum*. 2015;10:61-66.
27. Inami T, Kataoka M, Shimura N et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:725-736.  
doi:10.1016/j.jcin.2013.03.009

Поступила 28.12.2016