

Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I 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.А. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — прекапиллярная форма легочной гипертензии, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий (ЛА), а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в ЛА с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности. ХТЭЛГ является уникальной формой легочной гипертензии, поскольку она потенциально излечима с помощью хирургического лечения. Диагностическими критериями ХТЭЛГ служат среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст. по данным катетеризации правых отделов сердца; давление заклинивания в ЛА ≤ 15 мм рт.ст.; легочное сосудистое сопротивление > 2 ед. Вуда; наличие хронических/организованных тромбов/эмболов в ЛА эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные легочные артерии); эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении не менее 3 мес в лечебных дозировках. До настоящего времени в нашей стране отсутствовали рекомендации по диагностике и лечению этого редкого тяжелого заболевания, которое без необходимого лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз. Основной задачей при подготовке данного документа явились обобщение и анализ данных современных регистров, многоцентровых рандомизированных клинических исследований, национальных и международных руководств и согласительных документов, опубликованных за последние годы по этой проблеме с целью оптимизации диагностического процесса и лечения данной категории больных. В I части представлены определение ХТЭЛГ, место в клинической классификации, эпидемиология и прогноз, факторы риска, патогенез и морфология, подходы к диагностике и определению операбельности больных, особенности дифференциального диагноза.

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

Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1)

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

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is precapillary pulmonary hypertension, in which chronic obstruction of large and middle branches of pulmonary arteries (PAs) and secondary changes in the lung microcirculatory bed result in a progressive increase in pulmonary vascular resistance and PA pressure with the development of severe right cardiac dysfunction and heart failure. CTEPH is a unique form of pulmonary hypertension since it is potentially curable by surgical treatment. The diagnostic criteria for CTEPH are a mean PA pressure of ≥ 25 mm Hg, as evidenced by right heart catheterization; a PA wedge pressure of ≤ 15 mm Hg; a pulmonary vascular resistance of > 2 Wood units; the presence of chronic/organized thrombi/emboli in the elastic PAs (pulmonary trunk, lobular, segmental, subsegmental PAs); effective anticoagulant therapy at therapeutic dosages over at least 3 months. Up to now, our country has had no guidelines for the diagnosis and treatment of this rare severe disease that, when appropriately untreated, has an extremely poor prognosis. The main task in the preparation of this document was to generalize and analyze the data of current registries, multicenter randomized clinical trials, national and international guidelines, and consensus documents recently published on this problem in order to optimize a diagnostic process and treatment in this category of patients. Part 1 gives a definition of CTEPH, its place in the clinical classification, epidemiology and prognosis, risk factors, pathogenesis and morphology, diagnostic approaches and determination of operability in patients, and specific features of differential diagnosis.

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

**Состав рабочей группы: член-корр. РАН, д.м.н., проф. Чазова И.Е. (председатель), д.м.н. Мартынюк Т.В. (зам. председателя), акад. РАН, д.м.н., проф. Акчурин Р.С. (Москва), д.м.н., проф. Чернявский А.М. (Новосибирск), к.м.н. Мершин К.В. (Москва), к.м.н. Данилов Н.М. (Москва), д.м.н., проф. Матчин Ю.Г. (Москва), Драненко Н.Ю. (Симферополь), Захарова М.А. (Симферополь), Иофин А.И. (Екатеринбург), Косолапова В.И. (Курган), Калимуллина Г.Х. (Казань), Лукьянчикова В.Ф. (Хабаровск), Филиппов Е.В. (Рязань)

** Working group: Cor. Member of the Russian Academy of Sciences, Prof. I.E. Chazova, MD (Chairwoman), T.V. Martyniuk, 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. Lukyanchikova (Khabarovsk), E.V. Filippov (Ryazan)

АПГ — ангиопульмонография
 ВПС — вентиляционно-перфузионная скintiграфия
 ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии
 ДЗСТ — диффузные заболевания соединительной ткани
 ДЛА — давление в легочной артерии
 ДЛА_{ср} — среднее ДЛА
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 КДД — конечное диастолическое давление
 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
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 МСКТ — мультиспиральная КТ
 ОФП — острая фармакологическая проба
 ПЖ — правый желудочек
 СДЛА — систолическое ДЛА
 ТТ-ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография
 ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
 ТЭЭ — тромбэндартерэктомия
 ФР — фактор риска
 ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ
 ЭКС — электрокардиостимулятор
 ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

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

Предложенный документ базируется на Национальных рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ) от 2013 г., рекомендациях по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и одобренных Европейским обществом кардиологов в 2014 г., а также рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ, принятых Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2015 г. [1—3]. При этом учтены национальные особенности в подходах к обследованию и лечению пациентов.

Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ призваны улучшить раннюю диагностику этой тяжелой патологии, своевременно выявить операбельных пациентов и выбрать оптимальную тактику лечения. Практическое руководство предназначено для широкого круга специалистов, в поле зрения которых могут попасть такие больные, — терапевтов, кардиологов, пульмонологов, ревматологов, рентгеноэндоваскулярных и сосудистых хирургов, кардиохирургов, врачей общей практики. В предложенных рекомендациях диагностические и лечебные мероприятия различаются по классу рекомендаций и уровню доказательности (табл. 1).

Глава 1. Определение ХТЭЛГ, место в клинической классификации

ХТЭЛГ — прекапиллярная форма ЛГ, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий (ЛА), а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности [3—5]. ХТЭЛГ является уникальной формой ЛГ, поскольку потенциально излечима с помощью хирургического метода [3, 6, 7].

Диагностическими критериями ХТЭЛГ являются:

— критерии прекапиллярной ЛГ: среднее ДЛА (ДЛА_{ср}) ≥25 мм рт.ст. по данным катетеризации правых отделов сердца

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

— ЛСС >2 ед. Вуда (все гемодинамические параметры должны измеряться в покое);

— наличие хронических/организованных тромбов/эмболов в ЛА эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные ЛА);

— эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении не менее 3 мес в лечебных дозировках [3—5].

В современной клинической классификации ЛГ, созданной с целью стандартизации диагностических и лечебных мероприятий на основании сходства патогенетических и клинических особенностей, подходов к диагностике и лечению, выделяется 5 категорий, или групп, ЛГ [3]. ХТЭЛГ наряду с другими обструктивными ЛА (опухоли, сосудистые аномалии, эмболы) относится к группе IV.

Клиническая классификация ЛГ

I. Легочная ЛГ

1.1. Идиопатическая

1.2. Наследуемая

1.2.1. BMPR2

1.2.2. Другие

1.3. Индуцированная приемом лекарственных препаратов и токсинов

1.4. Ассоциированная с:

1.4.1. диффузными заболеваниями соединительной ткани (ДЗСТ)

1.4.2. ВИЧ-инфекцией

1.4.3. Портальной гипертензией

1.4.4. Врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)

1.4.5. Шистосомозом

1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь/и/или легочный капиллярный гемангиоматоз

1'.1. Идиопатическая

1'.2. Наследуемая

1'.2.1. EIF2AK4

1'.2.2. Другие

1'.3. Индуцированная приемом лекарственных препаратов и токсинов

1'.4. Ассоциированная с: 1'.4.1. ДЗСТ 1'.4.2. ВИЧ

1''. Стойкая ЛГ новорожденных

II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

2.1. Систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ)

2.2. Диастолическая дисфункция ЛЖ

2.3. Клапанные пороки

2.4. Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта ЛЖ

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна — д.м.н., проф., и.о. ген. директора ФГБУ РКНПК, директор НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, рук. отд. гипертензии, чл.-корр. РАН, e-mail: chazova@hotmail.com

Контактная информация:

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

Таблица 1. Классы и уровни рекомендаций

Класс рекомендаций	Обоснование
I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными
II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/пользе лечения
IIa	Соотношение данных/мнений в пользу эффективности/пользы лечения
IIb	Соотношение данных/мнений в отношении эффективности/пользы не полностью установлены
III	Данные или единое мнение, что лечение/процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным
Уровень доказательности:	
A	Данные получены по результатам множества рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного исследования или крупных исследований с неопределенными результатами
C	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые исследования, ретроспективные исследования, регистры

III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии

- 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
- 3.2. Интерстициальные заболевания легких
- 3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
- 3.4. Нарушения дыхания во сне
- 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции
- 3.6. Высокогорная ЛГ
- 3.7. Пороки развития легких

IV. ХТЭЛГ

- 4.1. Хроническая тромбоэмболия в систему ЛА
- 4.2. Другие обструкции ЛА:
 - 4.2.1. Ангиосаркома
 - 4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли
 - 4.2.3. Артериит
 - 4.2.4. Врожденные аномалии (стенозы ЛА)
 - 4.2.5. Паразитарные заболевания
- V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
 - 5.1. Гематологические заболевания:
 - хроническая гемолитическая анемия
 - миелопролиферативные заболевания
 - спленэктомия
 - 5.2. Системные нарушения
 - Саркоидоз
 - Легочный гистиоцитоз
 - Лимфангиолейомиоматоз
 - Нейрофиброматоз
 - Васкулиты
 - 5.3. Метаболические нарушения
 - Гликогенозы
 - Болезнь Гоше
 - Дисфункция щитовидной железы
 - 5.4. Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, шистосомоз, сегментарная ЛГ

Глава 2. Эпидемиология и прогноз

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

ХТЭЛГ является отдаленным осложнением острой ТЭЛА с частотой развития 0,1–9,1% в течение первых 2 лет после перенесенного эпизода [4, 7, 8]. Предполагается, что истинная распространенность ХТЭЛГ значительно выше. У 50–60% больных с ХТЭЛГ в анамнезе отсутствуют данные о перенесенной острой ТЭЛА или тромбозе глубоких вен нижних конечностей, что затрудняет своевременную диагностику заболевания и оценку ис-

тинной заболеваемости и распространенности [3, 4]. В большинстве исследований частота развития ХТЭЛГ оценивалась в течение первых 12–24 мес после перенесенной острой ТЭЛА, хотя дебют заболевания может быть отсрочен на многие годы вследствие постепенного развития дистальной васкулопатии.

Диагноз ХТЭЛГ чаще устанавливается в возрасте 45–60 лет [5, 7]. Средний возраст российских пациентов на момент установления диагноза по данным Национального регистра составляет 45,8±13,7 года. Считается, что распространенность патологии в популяции среди женщин и мужчин равномерная. У детей данная патология встречается редко.

Без лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ. По данным зарубежных исследований, десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при ДЛА_{ср} в диапазоне 31–40 мм рт.ст. составляет 50%; при ДЛА_{ср} от 41 до 50 мм рт.ст. — 20%; при ДЛА_{ср} более 50 мм рт.ст. — 5% [1–3].

Глава 3. Факторы риска

Распространенность венозных тромбозов достаточно высока, и риск возникновения острого венозного тромбоза в течение жизни человека достигает 5% [2]. Острая ТЭЛА является несомненным пусковым механизмом развития и прогрессирования ХТЭЛГ, однако анамнестические указания на перенесенный эпизод имеются менее чем у 50% пациентов с верифицированным диагнозом. Поэтому в зарубежных исследованиях тщательно изучались факторы, ассоциированные с развитием ХТЭЛГ. Это демографические, специфические особенности перенесенной острой ТЭЛА, сопутствующая патология и маркеры наследственной тромбофилии. К независимым факторам риска (ФР) развития ХТЭЛГ относятся перенесенная спленэктомия, вентрикуло-венозные шунты для лечения гидроцефалии, установка центральных внутривенных катетеров или электродов электрокардиостимулятора (ЭКС), заместительная терапия гормонами щитовидной железы, онкологические и хронические воспалительные заболевания [4, 7, 9].

Заболевания и состояния, ассоциированные с ХТЭЛГ, и ФР ее развития

Заболевания и состояния, ассоциированные с ХТЭЛГ:

спленэктомия
вентрикуло-предсердные шунты (для лечения гидроцефалии)
центральные внутривенные катетеры и электроды ЭКС
хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника)
онкологические заболевания
Заместительная терапия гормонами при гипотиреозе
ФР, выявленные в период диагностики ХТЭЛГ:

Группа крови II, III, IV
тромбофилия
крупный дефект перфузии

ФР развития ХТЭЛГ, выявленные в период диагностики острой ТЭЛА:

молодой возраст
перенесенная ТЭЛА
идиопатическая ТЭЛА (отсутствие провоцирующих факторов)

крупный дефект перфузии
повторная ТЭЛА

Плазменные ФР, ассоциированные с ХТЭЛГ:

антифосфолипидный синдром
гемоглобинопатии
мутации фактора V
повышенные уровни фактора VIII
повышенные уровни липопротеина(a)

В крови у больных ХТЭЛГ чаще выявляется волчаночный антикоагулянт (10%) и/или антифосфолипидные антитела (20%). Повышенную активность VIII фактора — белка, ассоциированного с развитием венозных тромбозов, обнаруживают у 39% больных ХТЭЛГ [10]. Для пациентов с ХТЭЛГ характерна II, III или IV группа крови, при которых, как правило, выявляются повышенные уровни фактора Виллебранда и VIII фактора [6]. Нарушения фибринолиза нехарактерны. Если традиционными ФР развития венозных тромбоэмболий являются дефицит антитромбина III, белков C и S, дефицит V фактора и плазминогена, то при изучении указанных факторов у больных ХТЭЛГ по сравнению с пациентами с идиопатической ЛГ и здоровыми добровольцами различий между группами выявить не удалось [9].

При анализе ФР развития ХТЭЛГ в период диагностики острой ТЭЛА в качестве предикторов формирования ЛГ выступали молодой возраст пациентов и крупный дефект перфузии по данным сцинтиграфии легких в период острой ТЭЛА [4, 7]. При этом наследственная тромбофилия или анамнестические указания на перенесенный венозный тромбоз не связаны с формированием ХТЭЛГ.

Недостаточная антикоагулянтная терапия, большая масса тромботических масс, остаточные тромбы и рецидивы ТЭЛА вносят вклад в развитие ХТЭЛГ. Однако при изучении независимых предикторов ХТЭЛГ спустя 12 мес после перенесенной ТЭЛА вид терапии в период острой ТЭЛА (тромболитики или гепарины) не влиял на частоту возникновения заболевания в последующие годы [2, 8].

Глава 4. Патогенез и морфология

Сложный и комплексный патогенез ХТЭЛГ до настоящего времени остается до конца не изученным. При исследовании возможного генетического субстрата не выявлено специфических мутаций, ответственных за развитие заболевания. Основой патобиологических процессов является формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые позднее фиброзируются, что приводит к механической обструкции крупных и средних ветвей ЛА (рис. 1) [2, 3]. Начальное повышение давления в легочной артерии (ДЛА) вызывает развитие вторичных сосудистых изменений. Ремоделирование микроциркуляторного русла легких способствует прогрессированию ЛГ даже при отсутствии повторных тромбоэмболических событий. Финалом заболевания, как и при других формах ЛГ, становится тяжелая дисфункция правого желудочка (ПЖ) и сердечная недостаточность.

Считается, что ТЭЛА представляет собой острый эпизод с очевидным обратимым течением в случае эффективного тромболитика. Однако в ходе проспективного наблюдения за пациентами, перенесшими острую ТЭЛА, при вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии (ВПС) и компьютерной томографии (КТ) легких обнаруживаются значительные нарушения перфузии у 57 и 52% больных соответственно [11, 12]. При скрининге ХТЭЛГ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) у 2–44% пациентов выявляются признаки повышения ДЛА и/или перегрузки ПЖ. Спустя 12 мес после перенесенной ТЭЛА заболевание чаще развивалось у больных с систолическим (СДЛА) более 50 мм рт.ст. в период острого эпизода [2, 13]. Если общая степень сужения легочного сосудистого русла достигает 50–60%, развивается ХТЭЛГ.

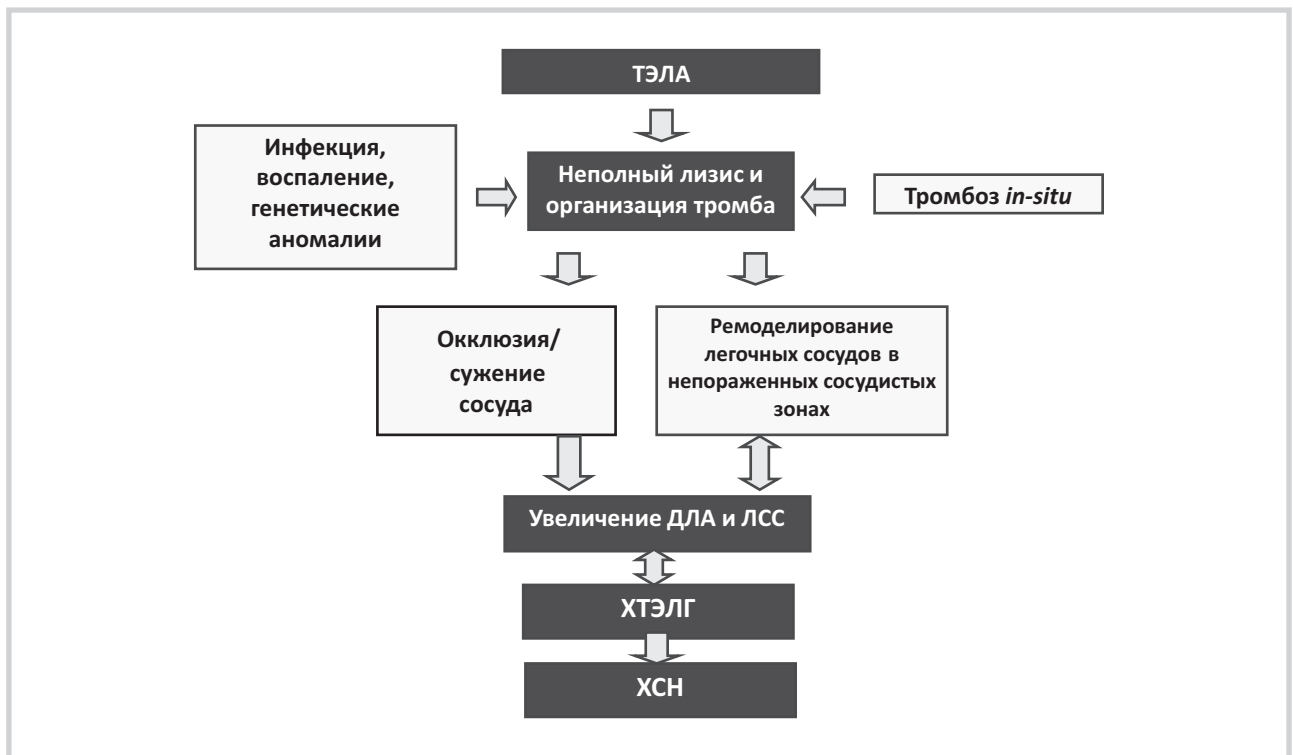


Рис. 1. Патогенез ХТЭЛГ.

ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

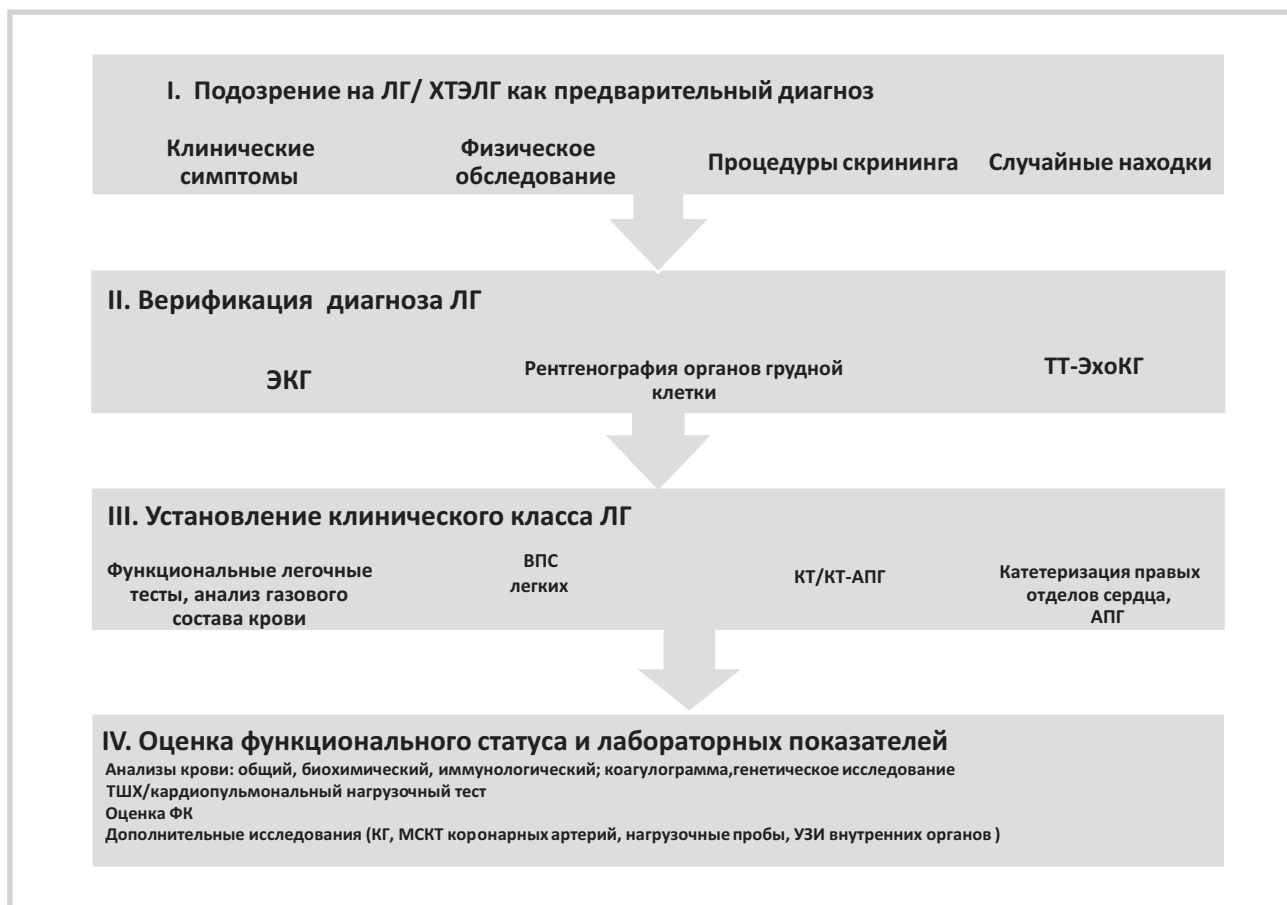


Рис. 2. Алгоритм диагностики ХТЭЛГ.

ЭКГ — электрокардиограмма; ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой; ФК — функциональный класс; МСКТ — мультиспиральная КТ; УЗИ — ультразвуковое исследование ТТ-ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография.

В отличие от острой ТЭЛА при ХТЭЛГ отсутствует линейная зависимость между степенью повышения ЛСС и выраженностью обструктивного поражения легочных сосудов [2, 8]. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ также служат генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных веществ, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование мелких ЛА и артериол.

ТЭЛА или тромбозы *in situ* могут возникать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании локальных тромбозов при ХТЭЛГ [2, 4, 9]. В большинстве случаев остается неясным, являются ли тромбоз и дисфункция тромбоцитов причиной или следствием заболевания. Воспалительные инфильтраты, как правило, обнаруживаются в морфологическом материале, полученном при тромбэндартерэктомии (ТЭЭ). Частое выявление патологии иммунной системы, онкологических заболеваний, хронических инфекций указывает на участие в патогенезе ХТЭЛГ воспалительных и иммунных механизмов [6, 7].

Изменения ЛА при ХТЭЛГ можно условно разделить на 2 компонента. Первый компонент включает изменения крупных сосудов до уровня субсегментарных ветвей. Патологические поражения представлены в виде организованных тромбов, плотно прикрепленных к сосудистой стенке ЛА эластического типа. Эти тромбы могут полностью закрывать просвет или образовывать различной степени стенозы, сети и тяжи. Второй компонент — изменения мелких легочных сосудов и микрососудистого русла. В неокклюзированных областях может развиваться неотличимая

от легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) артериопатия, включая формирование плексиформных поражений [2, 3]. Степень выраженности указанных компонентов может быть различной. Преобладание изменений в крупных артериях свидетельствует о «классической» — технически операбельной форме ХТЭЛГ. Доминирование второго компонента характерно для дистальной формы заболевания, которая считается неоперабельной.

Глава 5. Диагностика

Диагностика ХТЭЛГ предполагает проведение комплексного обследования для установления диагноза ЛГ, подтверждения клинического класса IV, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов [1, 3, 4]. Это важно для определения тактики лечения и прежде всего решения вопроса об операбельности. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса (рис. 2).

I этап. Подозрение на наличие ЛГ/ХТЭЛГ как предварительный диагноз. Несмотря на то что ХТЭЛГ чаще отмечается у пациентов среднего и пожилого возраста, заболевание встречается практически во всех возрастных группах. Поэтому у всех больных с ЛГ неясного происхождения следует исключать тромбэмболическую природу заболевания.

Средняя продолжительность периода от возникновения первых симптомов ХТЭЛГ до момента установления диагноза в экспертных центрах составляет около 14 мес [6, 7]. По данным Российского регистра, у пациентов с ХТЭЛГ диагноз устанавливается спустя 1,7 года после дебюта симптомов. Сложности ран-

ней диагностики связаны с малой выраженностью и неспецифичностью клинических проявлений ХТЭЛГ на начальных стадиях. ХТЭЛГ следует предполагать у каждого пациента с симптомами и признаками ЛГ при наличии ФР развития ТЭЛА или перенесенного острого эпизода.

Клинические симптомы. Одышка при физических нагрузках является наиболее частой жалобой пациентов в дебюте заболевания. При ХТЭЛГ, как и при ЛАГ, возможны такие клинические симптомы, как одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца, головокружения и обморочные состояния, кашель и кровохарканье [1, 3]. Считается, что отеки и кровохарканье чаще встречаются у пациентов с ХТЭЛГ, в то время как обморочные состояния наиболее характерны для пациентов с идиопатической ЛГ [4–6]. На позднем этапе заболевания наблюдаются признаки развернутой правожелудочковой сердечной недостаточности.

Одышка инспираторного характера выражена в различной степени: от минимальной, возникающей при интенсивной нагрузке, до наблюдаемой в покое и при незначительных усилиях. По данным Российского регистра пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, одышка отмечается у 98% больных на момент установления диагноза ХТЭЛГ (табл 2).

Как правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. Приступов удушья обычно не наблюдается. Боли в грудной клетке у 28% пациентов с ХТЭЛГ обычно имеют неопределенный характер: давящие, ноющие, колющие, сжимающие; без четкого начала, продолжительностью от нескольких минут до суток. У ряда пациентов могут появляться ангинозные приступы, что может маскировать ишемическую болезнь сердца (ИБС) и даже острый инфаркт миокарда. У 10% с ХТЭЛГ отмечаются головокружения и обмороки, провоцируемые физической нагрузкой. Кашель отмечается у 38% больных ХТЭЛГ, он связан как с застойными явлениями, так и с присоединением воспалительных изменений в легких. Кровохарканье наблюдается у 18% больных [6, 7, 10].

Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями. Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывают на повышение венозного давления и застойные явления в малом круге кровообращения вследствие поражения левых отделов сердца [1]. Артралгии, кожные проявления, лихорадка и другие симптомы заболеваний соединительной ткани указывают на связь одышки с этой патологией. Храп и ночное апноэ, связь одышки с нарушениями дыхания во время сна обуславливают необходимость полисомнографического исследования.

Симптомы прогрессирования заболевания. Отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции ПЖ, нарастании степени трикуспидальной недостаточности. Для оценки динамики течения заболевания и эффективности проводимой терапии необходимо количественно оценивать толерантность к физическим нагрузкам (ФК, ТШХ) [1–3].

Анамнестические сведения. В большинстве случаев эти сведения не позволяют идентифицировать тромбоэмболическую природу ЛГ. Исходя из особенностей патогенеза заболевания следует обращать внимание на сопутствующие заболевания и ФР. У многих больных прослеживается семейный анамнез внезапной смер-

ти, сердечно-сосудистой патологии и повышенной склонности к тромбообразованию [7, 9].

В острый период ТЭЛА можно предположить, что у больного ранее имела ХТЭЛГ, если регистрируются значительно повышенные уровни СДЛА, обычно более 80 мм рт.ст. Более объективным доказательством перенесенной ТЭЛА становится совпадение по времени клинических проявлений тромбоза вен нижних конечностей и появления одышки. В ближайшие месяцы после ТЭЛА у больных можно выявить период, когда состояние остается стабильным и малосимптомным. Это связано с тем, что гипертрофия ПЖ позволяет сохранить хорошую переносимость физических нагрузок до развития прогрессирующего ремоделирования легочных сосудов. Практически единственным надежным доказательством перенесенной ТЭЛА могут стать данные перфузионной сцинтиграфии или КТ легких, проведенной во время острого эпизода ТЭЛА [2, 11].

При физическом осмотре пациентов с ХТЭЛГ может определяться цианоз. В случае развития правожелудочковой сердечной недостаточности отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над ЛА, пансистолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема—Стилла [1, 3]. При обнаружении патологических изменений, указывающих на ЛГ, необходимо провести ряд инструментальных исследований.

Этап II. Верификация диагноза ЛГ. Электrokардиография выявляет признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо [1].

Рентгенография органов грудной клетки позволяет уточнить этиологию ЛГ: выявить интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, а также судить о тяжести ЛГ. Основными рентгенологическими признаками ЛГ служат выбухание ствола и левой ветви ЛА, которые формируют в прямой проекции П дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца [1, 3]. У больных ХТЭЛГ можно выявить признаки, указывающие на наличие тромбов в крупных ветвях ЛА — расширение ствола и главных ветвей ЛА, симптом деформации и укорочения корня. Специфическим признаком является обеднение легочного рисунка в зоне нарушенного кровоснабжения.

ТТ-ЭхоКГ считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, так как не только позволяет оценить уровень ДЛА, но и дает важную информацию о причине и осложнениях ЛГ [1]. С помощью этого метода можно исключить поражение митрального, аортального клапанов, болезни миокарда, врожденные пороки сердца с шунтированием крови, приводящие к развитию ЛГ. К сожалению, метод не позволяет дифференцировать ХТЭЛГ от других форм прекапиллярной ЛГ. Исключения составляют редкие случаи наличия массивных тромбов в стволе и основных ветвях ЛА в непосредственной близости от бифуркации. Критерии вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных признаков ЛГ [3] представлены в табл. 3.

Этап III. Установление клинического класса ЛГ/верификация диагноза ХТЭЛГ. На этом этапе диагностики необходимо прове-

Таблица 2. Этап I. Подозрение на наличие ЛГ (ХТЭЛГ — предварительный диагноз)

Клинические симптомы	Физическое обследование
Одышка (98%), снижение толерантности к физическим нагрузкам	Признаки ЛГ
Повышенная утомляемость	Акцент (расщепление) 2-ого тона над ЛА/шумы/ритм галопа
Сердцебиение (30%)	Цианоз — центральный/периферический
Предобморочные состояния, синкопе (10%)	Признаки декомпенсации ПЖ
Боли в грудной клетке (28%)	Расширение/пульсация шейных вен
Кашель (38%)/кровохарканье (18%)	Асцит/гепатомегалия/иктеричность/периферические отеки
Отеки голеней и стоп (46%)	Выраженный гепатогюгулярный рефлюкс
Гепатомегалия	Признаки, указывающие на ХТЭЛГ
Асцит	Признаки тромбозов вен нижних конечностей (ТЭЛА)
	Специфические шумы вследствие стеноза крупных ЛА (30% больных)

Таблица 3. Вероятность ЛГ на основании ЭхоКГ-критериев

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

Примечание. МЖП — межжелудочковая перегородка; НПВ — нижняя полая вена; ПП — правое предсердие.

сти легочные функциональные тесты с оценкой газового состава артериальной крови, ВПС легких, КТ/ангиопульмонографию (АПГ).

Легочные функциональные тесты позволяют выявить obstructивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких [1]. Для больных характерно уменьшение диффузионной способности легких в отношении монооксида углерода (40–80% от нормы), небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или незначительно сниженное p_aO_2 и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции p_aCO_2 .

ВПС легких является методом скрининга для исключения хронической тромбоэмболии как причины ЛГ [3, 4, 11]. У больных ХТЭЛГ обнаруживаются дефекты перфузии в долевых и сегментарных зонах в отсутствие нарушений вентиляции. Перфузионная скинтиграфия исторически стала одним из первых методов обнаружения дефектов перфузии легочной паренхимы при ТЭЛА. Изображения, получаемые при острой ТЭЛА и ХТЭЛГ, существенно различаются. Дефекты перфузии при острой ТЭЛА более четко очерчены и резко контрастируют с нормально функционирующей тканью. При ХТЭЛГ дефекты перфузии очерчены нечетко и часто не соответствуют зоне кровоснабжения крупной ЛА. Кроме того, при ХТЭЛГ нередко можно наблюдать контрастирование центральной части сегмента вдоль пораженной артерии и отсутствие контрастирования периферии. Это может быть вызвано низким давлением крови дистальнее места сужения, а не собственно поражением периферических артерий и артериол.

В диагностике хронической тромбоэмболии чувствительность ВПС легких составляет 90–100%, специфичность — 94–100% [1]. Если ВПС не проводится при скрининге ЛГ, то имеется очевидный риск установления ошибочного диагноза ЛАГ. При недавнем анализе контроля качества Европейского регистра ЛАГ показано, что 43% пациентам, включенным в него, никогда не выполнялась ВПС в процессе диагностического поиска [6]. В таких случаях, по-видимому, диагноз базировался на данных КТ-АПГ. Очевидно, при недостаточной чувствительности КТ в обнаружении ХТЭЛГ у некоторых пациентов с предположительным диагнозом ЛАГ на самом деле имеется ХТЭЛГ. Чувствительность КТ-АПГ в отношении определения ХТЭЛГ значительно уступает ВПС — 51% против 96%. По данным КТ имеется вероятность установления ошибочного диагноза ХТЭЛГ при наличии проксимальных линейных тромбов вследствие ЛАГ или врожденных пороков сердца. По сравнению с КТ применение ВПС сопряжено с меньшей лучевой нагрузкой, позволяет избежать возможных осложнений, связанных с внутривенным контрастированием и имеет очевидные потенциальные преимущества с точки зрения стоимости при меньшей вероятности случайных находок.

КТ и КТ-АПГ. КТ-картина хронической тромбоэмболии может быть представлена окклюзиями и стенозами ЛА, эксцентрическими дефектами наполнения вследствие наличия тромбов, в том числе реканализованных [4, 11].

КТ-АПГ проводится на спиральных компьютерных томографах в фазу прохождения контрастного вещества через легоч-

ное артериальное русло. Из методологических особенностей следует отметить, что исследование должно быть проведено с использованием не менее чем 8-спирального томографа, с минимальным шагом (не более 3 мм) и толщиной среза (не более 1 мм). Тщательное сканирование должно охватить оба легких полностью — от верхушек до диафрагмальных синусов. Контрастное усиление правых отделов сердца и ЛА должно соответствовать или превышать степень контрастирования левых камер сердца и аорты. Выполнение второй, артериальной фазы сканирования рекомендуется всем больным старше 40 лет, особенно при наличии данных, подтверждающих артериальные тромбозы и ИБС в анамнезе.

Современное программное обеспечение позволяет провести реконструкции изображений ЛА в любых плоскостях, построить проекции максимальной интенсивности и трехмерные изображения [14]. В большинстве случаев для уточнения характера поражения достаточно проанализировать поперечные срезы с использованием программы просмотра изображений, что позволяет определить наличие изменений не только в долевых и сегментарных ветвях, но и в ряде субсегментарных артерий. Патологические изменения помимо наличия «старого» тромботического материала могут включать локальные утолщения стенки сосуда, сужения в устье сосудов и на их протяжении, окклюзии, внутрисосудистые структуры в виде мембран и перепонок. При выявлении изменений в нескольких ветвях ЛА можно сделать вывод о высокой вероятности тромбоэмболического характера ЛГ. Важно отметить, что разрешающая способность современных КТ-сканеров ограничена и не позволяет определять очень тонкие мембранные и тяжистые структуры в просвете ЛА, особенно если размеры объекта не превышают 2–3 мм. В ряде случаев развивается кальцификация «старого» тромботического материала, и КТ может оказать неоценимую помощь в определении локализации кальциноза.

Данные КТ-АПГ должны быть записаны на электронный носитель или компакт-диск в виде файлов DICOM (или их аналогов) для возможности «динамичного» посрезового просмотра с использованием персонального компьютера. Запись исследования на рентгеновскую листовую пленку малоинформативна. КТ позволяет выявить не только стенозические изменения сосудов легких, но и нарушения перфузии легочной ткани по характеру контрастирования паренхимы. В некоторых случаях контрастирование паренхимы настолько неравномерно, что на сканах определяется мозаичное контрастирование. Четко выраженная мозаичность сегментов обычно свидетельствует о хорошем прогнозе хирургического лечения. Контрастирование исключительно прикорневых зон не является истинной мозаичностью и нередко наблюдается при микрососудистых формах ЛГ [14, 15]. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, КТ позволяет диагностировать и другие заболевания легких. Помимо данных о состоянии артериального русла КТ может дать исчерпывающую информацию обо всех внутрирудных структурах, что важно для подтверждения диагноза и построения плана хирургического лечения. Перед выполнением операции следует учитывать состояние легочной паренхимы, бронхиального дере-

ва, легочных вен. Нередко у больных ХТЭЛГ отмечается умеренное увеличение внутрилегочных и средостенных лимфатических узлов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется у больных с ЛГ для оценки патологических и функциональных изменений сердца и легочных сосудов, но обычно не применяется в повседневной практике. Главными преимуществами метода является трехмерный (объемный) способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, высокое пространственное разрешение, а также отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови [1, 15]. К недостаткам метода относятся высокая стоимость, частое появление артефактов, недостаточное пространственное разрешение.

Инвазивная диагностика. Основными задачами инвазивной диагностики при ХТЭЛГ являются определение степени тяжести ЛГ, уточнение характера поражения легочного русла посредством АПГ, выявление/исключение сопутствующей посткапиллярной ЛГ, выявление/исключение коронарной болезни [1, 3]. Проведение катетеризации в изолированном виде без качественной АПГ у больного с четкими признаками ХТЭЛГ нецелесообразно. Это исследование должно дать четкую информацию врачам для решения вопроса об операбельности больного и тяжести его состояния.

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

Гемодинамические критериями ХТЭЛГ как прекапиллярной формы ЛГ, выявляемыми при КПОС, являются $DLA_{cp} \geq 25$ мм рт.ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст., ЛСС > 2 ед. Вуда ($160 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$) при наличии множественных стенозирующих и/или окклюзирующих поражений ветвей ЛА различного калибра [4, 5].

В основе информативной и безопасной процедуры КПОС у больных с ХТЭЛГ лежат 4 принципа: рациональный выбор венозного доступа, тщательная калибровка датчика давления, соблюдение правил измерения ДЗЛА и расчета сердечного выброса — СВ.

Принципы катетеризации ПЖ и ЛА у больных ХТЭЛГ

Рациональный выбор венозного доступа:

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

Тщательная калибровка датчика давления:

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

Правила измерения ДЗЛА:

— для измерения ДЗЛА используется многофункциональный термодилуционный катетер Свана—Ганца;
— рекомендуется трехкратное измерение ДЗЛА в нижнедолевых ветвях ЛА на максимальном выдохе;
— при тяжелой ХТЭЛГ возможны большие технические проблемы при измерении ДЗЛА по причине диффузного тромбоэмболического поражения дистальных ветвей ЛА. При невозможности измерения ДЗЛА рекомендуется оценка конечного диастолического давления (КДД) в ЛЖ

Правила измерения СВ:

— приоритетным способом измерения СВ является метод термодилуции;

— менее точным, но допустимым для измерения СВ является метод прямой метод по Фику.

Проведение острой фармакологической пробы (ОФП) возможно у больных ХТЭЛГ:

— эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при ХТЭЛГ не доказана. Положительный результат пробы при невысоком ЛСС указывает на более благоприятный прогноз ТЭЭ.

При выборе доступа (подключичный, бедренный, подбородочный, или югулярный) следует учитывать, что у больных ХТЭЛГ возможно посттромбофлебитическое поражение вен различных сосудистых бассейнов, а также могут быть установлены постоянные кавафилтраты. Кроме того, следует принимать во внимание нежелательность временной отмены антикоагулянтной терапии из-за риска рецидивов тромбоэмболии. В этой связи приоритетным следует считать локтевой доступ. Рекомендуется ультразвуковое сканирование области венозного доступа во всех случаях.

Перед калибровкой датчика давления (определение референтного «ноля») камера давления должна быть расположена на уровне средней подмышечной линии, что соответствует уровню предсердия. Неправильная подготовка датчика может привести к ошибке измерения ДЛА [3].

Измерение ДЗЛА у пациентов с ХТЭЛГ может быть затруднено вследствие извитости и множественных окклюзий ЛА. Определение ДЗЛА необходимо для дальнейшего расчета показателя ЛСС, необходимого для верификации прекапиллярной ЛГ. В связи с тем что ошибка в измерении ДЗЛА может привести к установке неправильного диагноза, рекомендуется тщательное соблюдение техники определения этого параметра [3]. Для измерения ДЗЛА используется многофункциональный термодилуционный катетер Свана—Ганца с раздуваемым баллоном на конце. Баллон позволяет катетеру «проплывать» с током крови в ЛА до состояния «заклинивания» в мелких ветвях сосудистого русла, после чего через дистальный порт катетера регистрируется посткапиллярное давление. Для того чтобы свести вероятность погрешности в определении ДЗЛА к минимуму, рекомендуется трехкратное измерение ДЗЛА в нижнедолевых ветвях ЛА на максимальном выдохе. При тяжелой ХТЭЛГ возможны большие технические проблемы при измерении ДЗЛА по причине диффузного, в большинстве случаев двустороннего, тромбоэмболического поражения дистальных ветвей ЛА. Если не удается измерить ДЗЛА, рекомендуется выполнить катетеризацию левых камер сердца с измерением КДД. При ХТЭЛГ давление заклинивания должно быть низким. Для этой категории больных нехарактерно ДЗЛА > 15 мм рт.ст. Иногда возможно провести катетер дистальнее области стеноза и измерить градиент давления.

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

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

«Золотым стандартом» визуализации легочного артериального русла является *инвазивная АПГ*. Для получения снимков высокого качества необходимо соблюдать ряд методологических принципов [4, 6]. При выборе скорости и объема вводимого контрастного вещества следует ориентироваться на уровень СВ с целью минимизации использования контрастного вещества и достижения оптимального заполнения ЛА. Следует выполнять селективную ангиографию поочередно правой и левой ЛА в кинорежиме. Используют не менее двух проекций: прямую (переднезаднюю) и боковую. Для съемки в прямой проекции целесообразен выбор режима цифровой субтракции, что позволяет оценить наличие зон снижения периферической перфузии (субплевроальной перфузии) в капиллярную фазу АПГ. Вследствие того что тень средостения частично закрывает задние отделы легких, пря-

мую проекцию делают с небольшим латеральным отклонением 15–30°. Для контрастирования требуется введение относительно больших объемов контрастного вещества, поэтому целесообразнее делать охват всей поверхности легких от верхушки до базальных отделов.

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

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

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

Этап IV. Оценка функционального статуса и лабораторных показателей. Больным ХТЭЛГ необходимо проводить общепринятые лабораторные тесты: биохимический (оценка функции почек, печени, содержания белка) и общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов) анализы крови, исследовать коагулограмму, уровни D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии, оценивать гормональную функцию щитовидной железы, определять титр антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину) [1, 3].

Диагностика изменений свертывающей системы крови. До настоящего времени не разработаны четкие рекомендации по исследованию системы гемостаза и фибринолиза у больных ХТЭЛГ. Различные аномалии этой системы широко распространены в популяции, поэтому связать развитие заболевания с изменениями того или иного показателя часто затруднительно. Следует об-

ращать внимание на отклонения от нормы нескольких показателей одновременно. Из всего спектра тромбофилических состояний особое внимание уделяется выявлению антифосфолипидных антител, повышенного содержания VIII фактора свертывания, дефицита белков С и S, антитромбина III, патологических изменений фибриногена и плазминогена, гомоцистеина [4, 6, 9]. Диагностика ряда показателей возможна только после отмены фоновой антикоагулянтной терапии, что подвергает пациента дополнительному риску. Из генетических маркеров наибольшей значимостью могут обладать мутации протромбина, V фактора, липопротеина(a).

Функциональная способность. Объективная оценка функциональной способности больных с ХТЭЛГ необходима для оценки тяжести заболевания и динамики клинического состояния в результате лечения. При изучении толерантности к физическим нагрузкам оценивается ФК и проводится ТШХ [1, 3]. Для характеристики тяжести ХТЭЛГ как формы ЛГ используется функциональная классификация (ВОЗ) — модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), предложенной для пациентов с недостаточностью кровообращения (табл. 4).

ТШХ — простой, дешевый, имеющий прогностическое значение. Расстояние, пройденное в ТШХ, обратно коррелирует с ФК (ВОЗ). Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время ТШХ, указывает на повышенный риск смерти. Расстояние, пройденное в ТШХ служит главным критерием оценки («первичной конечной точкой») в большинстве многоцентровых исследований у больных с ХТЭЛГ и ЛАГ [1, 3].

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

Диагностический алгоритм при подозрении на ХТЭЛГ. В группу скрининга ХТЭЛГ входят все пациенты с анамнезом перенесенной тромбоэмболии в систему ЛА [1–4]. Больным после перенесенной ТЭЛА в случае выявления клинических признаков и симптомов рекомендуется проведение ЭхоКГ (табл. 5).

При выявлении признаков ЛГ по данным ЭхоКГ и подозрении на наличие ХТЭЛГ больным рекомендуется направлять в Экспертный центр для дополнительного обследования и решения вопроса об операбельности [3, 4]. Каждый пациент с ЛГ неясного происхождения должен обследоваться для исключения ХТЭЛГ.

ВПС легких (планарные изображения как минимум в 6 проекциях в режиме SPECT) является методом скрининга ХТЭЛГ выбора и рекомендуется для исключения заболевания, так как чувствительность значительно превышает таковую при КТ (рис. 3) [4, 11].

При выявлении нормальной перфузии легких диагноз ХТЭЛГ исключен.

При невозможности проведения ВПС существенную роль может сыграть сочетанное выполнение перфузионной скintiграфии и КТ легких. Отсутствие изменений легочной ткани — фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии указывает на ХТЭЛГ. В настоящее время существуют и другие методы оценки перфузии легочной ткани. МРТ, двухэнергетическая КТ, АПГ также могут быть проведены в перфузионном режиме с диагностической ценностью близкой к классической скintiграфии.

Большой практический интерес вызывают новые, совмещенные системы скintiграфии и КТ, которые показывают детальную посрезовую картину перфузии легкого по отношению к другим структурам грудной клетки.

МСКТ-ангиография является следующим этапом диагностического алгоритма, она показана при выявлении неясных или множественных дефектов перфузии по данным ВПС легких (см. рис. 3) [4, 12, 14].



Рис. 3. Алгоритм диагностики при подозрении на ХТЭЛГ.

Таблица 4. ФК ЛГ и ХТЭЛГ

Класс	Характеристика
I	Отсутствует ограничение физической активности. Обычная физическая активность не вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
II	Некоторое снижение физической активности. Обычная физическая активность сопровождается появлением одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
III	Выраженное ограничение физической активности. Небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
IV	Неспособность выполнять любую физическую нагрузку без перечисленных клинических симптомов. Одышка или слабость могут наблюдаться даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке

Таблица 5. Рекомендации по диагностике ХТЭЛГ

Рекомендация	Класс	Уровень
Пациентам после перенесенной острой ТЭЛА при появлении одышки рекомендуется проведение диагностических процедур для исключения ХТЭЛГ	IIa	C
Находящимся в стабильном состоянии пациентам с признаками выраженной ЛГ в период острой ТЭЛА диагностика ХТЭЛГ должна проводиться спустя 3 мес от начала эффективной антикоагулянтной терапии	III	C
Диагностическими критериями ХТЭЛГ является наличие прекапиллярной ЛГ ($DLA_{cp} \geq 25$ мм рт.ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст., ЛСС > 2 ед. по Вуду) у больных с сохраняющимися множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в ЛА эластического типа (основной, долевыми, сегментарными, субсегментарными), несмотря на проведение эффективной антикоагулянтной терапии в течение не менее 3 мес	I	C
ВПС легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения/подтверждения ХТЭЛГ	I	C
КТ/АПГ показана для обследования больных с ХТЭЛГ	I	C
В случае невозможности проведения ВПС существенную роль играет сочетанное исследование перфузионной скintiграфии и КТ. Отсутствие изменений легочной ткани — фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы и других в областях сниженной перфузии указывает на возможную ХТЭЛГ	IIa	C
Селективная АПГ рекомендуется при обследовании всех больных с ХТЭЛГ	IIa	C

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

Для определения тактики лечения проводится инвазивное исследование — катетеризация правых отделов сердца и АПГ. Селективная АПГ остается «золотым стандартом» диагностики для верификации ХТЭЛГ [4–6]. Основным преимуществом инвазивной диагностики является возможность не только получить изображения, но и оценить параметры гемодинамики. Соблюдение методологических аспектов КПОС и АПГ, сравнение рентгенологических изменений с показателями гемодинамики — ключевые моменты в определении операбельности пациентов и степени риска при проведении операции ТЭЭ. Метод селективной АПГ, несмотря на свою высокую информативность, имеет ряд объективных ограничений. Более точный топический диагноз может быть поставлен при совокупном анализе инвазивной АПГ с данными КТ-АПГ (в ряде случаев с 3D-реконструкцией). Анализ результатов двух исследований одновременно позволяет почти полностью исключить возможные ошибки. Общая оценка операбельности также должна включать такие факторы, как опыт и возможности хирургической команды, сопутствующие заболевания, возраст, конституция пациента, психосоциальные и экономические ограничения в послеоперационном периоде (например, возможность терапии варфарином с адекватным контролем международного нормализованного отношения по месту жительства). Для оптимизации диагностического и лечебного процесса, минимизации риска развития осложнений перечисленные исследования целесообразнее выполнять на базе специализированных экспертных центров по проблеме ЛГ.

Таким образом, диагноз ХТЭЛГ устанавливается при выявлении следующих критериев, полученных по меньшей мере через 3 мес после начала эффективной антикоагулянтной терапии:

1. $DLA_{cp} \geq 25$ мм рт.ст. при ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст.
2. ЛСС более 2 ед. Вуда

3. Как минимум, один сегментарный дефект перфузии по данным ВПС легких или обструкция ветвей ЛА по данным КТ-ангиографии или инвазивной АПГ.

Определение операбельности пациента. Не существует методов, которые позволяли бы с высокой долей достоверности прогнозировать возможность восстановления перфузии легочной ткани после хирургического лечения. Дистальное места окклюзии или стеноза часто не удается четко определить состояние периферических ветвей и микроциркуляторное русло. Поэтому для определения операбельности пациенты должны быть обследованы по 3 направлениям:

1. Тип и степень нарушения перфузии различных отделов легких.
2. Параметры центральной гемодинамики.
3. Характер и распространенность поражения ЛА [3, 4, 16].

Хирургической бригаде важно определить, соответствуют ли конкретные дефекты перфузии стенотическим изменениям в сегментарных и долевыми легочных ветвях. Если большинство дефектов перфузии не имеют конкретного патологического субстрата в виде обструкции ветви ЛА, операбельность больного может быть поставлена под сомнение. Точно также несоответствие гемодинамических расстройств перфузионным и стенотическим изменениям заставляет задуматься об ином характере патологии. Исследованиями установлено, что при предоперационном уровне ЛСС более 15 ед. Вуда операции ТЭЭ сопровождаются высокой частотой развития осложнений и смерти [4, 11]. В этой группе наблюдается также более высокий уровень ДЛА и ЛСС после операции. Несмотря на это, даже более высокое ЛСС не рассматривается большинством хирургов как абсолютное противопока-

знание к операции. Отчетливый проксимальный характер поражения, даже при высоком ЛСС, свидетельствует о потенциальной эффективности и безопасности операции.

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

Оценка операбельности пациента должна проводиться мультидисциплинарным консилиумом с обязательным участием хирурга, имеющего опыт проведения операций ТЭА или прошедшего обучение в хирургическом Экспертном центре с участием в принятии решения по 15–20 больным ХТЭЛГ [3, 17]. При принятии решения о неоперабельности больной должен присутствовать.

Дифференциальная диагностика. Вследствие того что ХТЭЛГ является потенциально излечимой патологией, ее следует отличать от других заболеваний, сопровождающихся наличием тромботических, фиброзных и иных изменений в ЛА. Прежде всего необходимо провести дифференциальный диагноз ХТЭЛГ и всех микроваскулярных форм ЛГ.

Дифференциальная диагностика ХТЭЛГ в зависимости от локализации поражений ЛА

1. Прекапиллярная ЛГ

острая ТЭЛА
ЛАГ
тромбоз *in situ* (при ВПС)
медиастинальный фиброз
васкулиты
саркоидоз
ангиосаркома
нетромботические эмболии: (опухоли, паразиты, гистоплазмоз, инородные тела, например, тальк)
болезнь Ослера—Рандю
атрезия легочных сосудов
синдром Суайра—Джеймса
болезнь Реклингхаузена
гемоглобинопатии

2. Поражение легочных капилляров:

легочный капиллярный гемангиоматоз

3. Посткапиллярная ЛГ

легочная вено-окклюзионная болезнь
медиастинальный фиброз
шистосомоз

Значительные трудности при этом представляют случаи возможного вторичного тромбообразования как осложнение высокой ЛГ. Отсутствие указаний на перенесенную ТЭЛА, несоответствие изменений крупных легочных сосудов ЛСС, диффузное снижение перфузии легочной ткани по периферии обоих легких могут свидетельствовать в пользу тромбозов *in situ* [5, 6]. Главную роль в решении этого вопроса играет качественно проведенные АПГ и катетеризация. Повышение ЛСС более 20 ед. Вуда свойственно микроваскулярным формам ЛГ в большей степени, чем ХТЭЛГ.

Другим признаком поражения микрососудистого русла является отсутствие перфузии в кортикальных слоях легких. ХТЭЛГ следует отличать от более редкого заболевания — легочного васкулита [14]. При васкулите в период обострения наблюдаются признаки воспаления и утолщения стенки сосуда, а в отсроченную фазу — деформации с формированием стенозов и тромбозов. Подтверждением воспалительной природы заболевания могут служить изменения сосудов большого круга кровообращения, сходные с изменениями при синдроме Такаясу.

Схожую с ХТЭЛГ ангиографическую картину имеет ангиосаркома ЛА [4, 6]. Опухоль растет по интима ЛА и имеет неровную поверхность, что делает ее очень похожей на крупный пристеночный тромб. Характерным отличием опухоли от тромба служит преимущественно центральное расположение. Поражение легочного клапана и ствола ЛА типично для ангиосаркомы и редко наблюдается при ХТЭЛГ. Со временем опухоль может прорасти в дистальные ветви ЛА. Во многих случаях возможно удаление опухоли хирургическим путем с последующими курсами химиотерапии, однако риск рецидива опухоли крайне высок.

Экстравазальная компрессия легочных сосудов редко приводит к развитию ЛГ и обычно вызвана онкологическими заболеваниями. Лечение подобных состояний выходит за рамки данных рекомендаций и описано в соответствующей литературе. Среди незлокачественных заболеваний, вызывающих ЛГ и обуславливающих необходимость хирургического лечения, следует отметить фиброзирующий медиастинит. Эта болезнь характеризуется разрастанием соединительной ткани в средостении с компрессией легочных сосудов. ЛА обычно поражаются во вторую очередь, после того как процесс охватит полые или легочные вены. КТ позволяет с уверенностью диагностировать состояния, приводящие к экстравазальной компрессии ЛА [14, 15].

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. Konstantinides CV, Torbick A, Giancarlo Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033–3080.
3. 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.
4. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D92–D99.
5. 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 Invest*. 2013;51(3):134–146.
6. Mehta S, Helmersen D, Provencher et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2010;17(6):301–334.
7. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973–1981.
8. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257–2264.

9. Lang I, Simonneau G, Pepke-Zaba J et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case-control study. *Thromb Haemost.* 2013;110:83-91.
10. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Eur Respir Rev.* 2012;21:32-39.
11. Tunariu N, Gibbs S, Win Z et al. Ventilation-perfusion scintigraphy Is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007;48:680-684.
12. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R et al. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:1287-1295.
13. Guerin L, Couturaud F, Parent F et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2014;112:598-605.
14. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol.* 2012;22: 607-616.
15. Bergin CJ, Sirlin S, Hauschildt J et al. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. *Radiology.* 1997;204:695-702.
16. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax.* 2014;69:116-122.
17. Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J.* 2013;41:8-9.

Поступила 28.02.2016