

Общие сведения

1. Историческая справка И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк	17
2. Клиническая классификация легочной гипертензии Т. В. Мартынюк	29
3. Патогенез и патофизиология С. Н. Наконечников	55
4. Молекулярные и генетические аспекты А. Ю. Постнов	71
5. Морфология И. Е. Чазова	81

Диагностика

6. Общие принципы диагностики Т. В. Мартынюк	103
7. Электровекторкардиографическая диагностика Г. В. Рябыкина, Е. В. Блинова, Т. А. Сахнова	155
8. Рентгенография органов грудной клетки И. З. Коробкова, В. К. Лазуткина, Э. В. Чельдиева	189
9. Особенности эхокардиографической диагностики М. А. Саидова	237
10. Радионуклидная диагностика В. Б. Сергиенко, А. А. Аншелес, М. Ю. Лысенков	259
11. Мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография М. Э. Никонова, М. А. Шария, И. С. Федотенков, И. К. Терновой	267
12. Функциональные легочные тесты А. В. Черняк, С. Н. Авдеев, Г. В. Неклюдова	293
13. Катетеризация правых отделов сердца Н. М. Данилов	309

Формы легочной гипертензии

14. Легочная артериальная гипертензия	325
<i>Идиопатическая легочная гипертензия</i> Т. В. Мартынюк	325
<i>Наследуемая легочная артериальная гипертензия</i> Т. В. Мартынюк	383

<i>Легочная артериальная гипертензия, индуцированная приемом лекарств и токсинами</i> Т. В. Мартынюк	405
<i>Легочная артериальная гипертензия при врожденных пороках сердца</i> Л. Г. Амбатьелло	425
<i>Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани</i> А. В. Волков	450
<i>Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией</i> Т. В. Мартынюк	467
<i>Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с портальной гипертензией</i> Т. В. Мартынюк	478
15. Легочная гипертензия при патологии левых отделов сердца Т. В. Мартынюк	491
16. Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких С. Н. Авдеев, Н. А. Царева	525
17. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия К. В. Мершин, Р. С. Акчурин	563
<h2>Лечение</h2>	
18. Общие принципы лечения Т. В. Мартынюк	605
19. Специфическая терапия	649
<i>Вазодилататоры и антагонисты кальция</i> Т. В. Мартынюк	649
<i>Антагонисты рецепторов эндотелина</i> Т. В. Мартынюк	687
<i>Простагландины и простаноиды</i> Т. В. Мартынюк	736
<i>Ингаляционный оксид азота, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, стимуляторы гуанилатциклазы</i> Т. В. Мартынюк	766
<i>Комбинированная терапия</i> Т. В. Мартынюк	810
20. Перспективные стратегии лечения Т. В. Мартынюк	847

Клиническая классификация легочной гипертензии

На протяжении полувека клиническая классификация легочной гипертензии (ЛГ) претерпела значительные изменения. С 1973 г. в соответствии с консенсусом экспертов было выделено две категории ЛГ — первичная ЛГ, или ЛГ неясной этиологии, которой противопоставлялась вторичная ЛГ, или ЛГ установленной этиологии при наличии причин или факторов риска, приводящих к повышению давления в легочной артерии (ДЛА) [1, 2].

На 2-м Всемирном симпозиуме, посвященном проблеме ЛГ (г. Эвиан, Франция, 1998 г.), на основании сходства патогенетических особенностей, клинической картины и подходов к диагностике и лечению была предпринята попытка выделить различные группы ЛГ (табл. 2.1) [3]. В результате были выделены пять гомогенных групп больных для определения когорт с целью планирования и осуществления рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности специфической лекарственной терапии: I — легочная артериальная гипертензия (ЛАГ); II — легочная венозная гипертензия; III — ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы или гипоксемией; IV — ЛГ вследствие хронических тромбоцитарических или эмболических поражений; V — ЛГ вследствие поражения легочных сосудов.

В группе I впервые в рубрике «первичная легочная гипертензия» выделялись две формы: спорадическая и семейная [4]. Ранее (в 1973 г.) легочная вено-окклюзионная болезнь (ЛВОБ) и легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГА) рассматривались в качестве морфологических подтипов первичной легочной гипертензии [1]. Однако с учетом различий в патогенезе ЛВОБ и первичной легочной гипертензии, а также в терапевтических подходах в 1998 г., ЛВОБ была включена в категорию легочной венозной гипертензии наряду с заболеваниями левых отделов сердца, компрессией легочных вен, фиброзирующим медиастинитом. ЛКГА относился к группе V — ЛГ вследствие поражения легочных сосудов [3, 5].

Таблица 2.1. Клиническая классификация легочной гипертензии (2nd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension, Evian, 1998) [3]

I. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

Первичная легочная гипертензия

Спорадическая

Семейная

Связанная с:

системными заболеваниями соединительной ткани

врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)

портальной гипертензией

ВИЧ-инфекцией

лекарствами и токсинами

другими заболеваниями (поражения щитовидной железы, гемоглобинопатии, спленэктомия)

Персистирующая ЛГ новорожденных

II. Легочная венозная гипертензия

Поражения левых отделов сердца

Поражения митрального или аортального клапанов

Компрессия центральных легочных вен

Фиброзирующий медиастинит

Аденопатия, опухоли

Легочная вено-окклюзионная болезнь

III. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией

Хронические обструктивные болезни легких

Интерстициальные заболевания легких

Нарушения дыхания во время сна

Гиповентиляция

Длительное пребывание в высокогорье

Альвеолярно-капиллярная дисплазия

IV. ЛГ вследствие хронических тромботических или эмболических поражений

Тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий

Обструкция дистальных легочных артерий

ТЭЛА (тромб, опухоль, паразиты, инородные тела)

Тромбоз in situ

Серповидно-клеточная анемия

V. ЛГ вследствие поражения легочных сосудов

Воспаление: шистосомоз, саркоидоз

Легочный капиллярный гемангиоматоз

На 3-м Всемирном симпозиуме (г. Венеция, 2003 г.) была принята новая версия клинической классификации. По сравнению с предыдущей версией она сохранила аналогичную структуру и была основана на прежних принципах формирования категорий. Вместе с тем следует отметить ряд других изменений (табл. 2.2) [5]. Вместо термина «первичная легочная гипертензия» для обозначения спорадических случаев заболевания появился новый термин «идиопатическая ЛГ». Изменение терминологии обусловлено тем, что ранее в классификации 1998 г. был отменен термин «вторичная ЛГ», который описывал гетерогенную группу заболеваний [3].

Таблица 2.2. Клиническая классификация легочной гипертензии (3d World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension, Venice, 2003) [5]

I. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

Идиопатическая ЛГ

Семейная ЛГ

Ассоциированная с:

системными заболеваниями соединительной ткани

врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)

портальной гипертензией

ВИЧ-инфекцией

лекарствами и токсинами

другими заболеваниями (поражения щитовидной железы, гемоглобинопатии, спленэктомия и др.)

Персистирующая ЛГ новорожденных

Ассоциированная с выраженным поражением вен и капилляров

Легочная вено-окклюзионная болезнь

Легочный капиллярный гемангиоматоз

II. ЛГ, ассоциированная с патологией левых отделов сердца

Поражения левых отделов сердца

Поражения митрального или аортального клапанов

III. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией

ХОБЛ

Интерстициальные заболевания легких

Нарушения дыхания во время сна

Гиповентиляция

Длительное пребывание в высокогорье

Аномалии развития

IV. ЛГ вследствие хронических тромботических или эмболических поражений

V. Смешанные состояния

Саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфогранулематоз, компрессия легочных сосудов (аденопатия, опухоль, фиброзирующий медиастинит)

В 1-ю группу (ЛАГ) помимо идиопатической ЛГ включены семейная и ассоциированные формы. Все формы ЛАГ характеризуются едиными патофизиологическими механизмами и подходами к лечению. У пациентов с ЛАГ отсутствует существенное поражение левых отделов сердца, заболеваний легких или тромбоэмболии легочной артерии. Эта группа заболеваний характеризуется специфическими гемодинамическими показателями, такими, как повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр.) > 25 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 3 ед. по Вуду при нормальном уровне давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) или конечно-диастолическом давлении левого желудочка (≤ 15 мм рт. ст.).

Для патологических изменений характерно поражение мелких легочных артерий, варьирующих в широком диапазоне: от пролиферации интимы/меди/адвентиции до плексиформных поражений, состоящих из пролиферирующих эндотелиальных клеток и фибробластов с признаками некротизирующего артериита.

Для установления диагноза идиопатической ЛГ необходимо выявить критерии ЛАГ и исключить возможные ассоциированные формы, которые имеют сходную клиническую и патоморфологическую картину [5, 6].

На основании сходных патоморфологических проявлений, клинической картины и возможного развития отека легких при назначении простаноидов ЛВОБ и ЛКГА были объединены в один подтип клинического класса ЛАГ [5].

На основании Венецианской классификации 2003 г. российскими экспертами была впервые предложена клиническая классификация, представленная в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ, 2007 г. (табл. 2.3). Она необходима для стандартизации диагностических подходов и лечебных мероприятий, проведения контролируемых исследований в однородных группах пациентов и включает 5 классов ЛГ [6]. В национальных рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2007 г.) были выделены факторы риска ЛГ и ассоциированные клинические состояния.

Факторы риска и ассоциированные клинические состояния

Фактор риска ЛГ — это любой экзогенный либо эндогенный фактор, состояние или заболевание, которое может играть предрасполагающую роль или способствовать развитию ЛГ [6, 7]. Факторами риска могут быть фенотипические признаки (возраст, пол), лекарственные препараты, химические вещества, инфекционные агенты и т. д. Термин «ассоциированные клинические состояния» используется для обозначения клинических состояний, наличие которых связано со статистически достоверным увеличением вероятности развития ЛГ.

Таблица 2.3. Классификация легочной гипертензии (Российские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ, 2007 г.) [6]

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
 - 1.1. Идиопатическая ЛГ
 - 1.2. Семейная ЛГ
 - 1.3. ЛГ, ассоциированная с:
 - 1.3.1. системными заболеваниями соединительной ткани
 - 1.3.2. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)
 - 1.3.3. портальной гипертензией
 - 1.3.4. ВИЧ-инфекцией
 - 1.3.5. лекарственными и токсическими воздействиями
 - 1.3.6. другими заболеваниями (поражения щитовидной железы, болезнь Гоше, болезни накопления гликогена, наследственная геморрагическая телеангиэктазия [болезнь Ослера—Рандю—Вебера], гемоглобинопатии, миелопролиферативные болезни, спленэктомия)
 - 1.4. ЛГ, ассоциированная со значительным поражением вен и капилляров
 - 1.4.1. Легочная вено-окклюзионная болезнь
 - 1.4.2. Легочный капиллярный гемангиоматоз
 - 1.5. Персистирующая ЛГ новорожденных
2. ЛГ, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца:
 - 2.1. Поражение левого желудочка/предсердия
 - 2.2. Поражения клапанного аппарата левых отделов сердца
3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и гипоксемией
 - 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
 - 3.2. Интерстициальные заболевания легких
 - 3.3. Нарушения дыхания во время сна
 - 3.4. Альвеолярная гиповентиляция
 - 3.5. Высокогорная ЛГ
 - 3.6. Пороки развития легких
4. ЛГ вследствие хронических тромботических или эмболических заболеваний
 - 4.1. Тромбоэмболическая обструкция проксимальных отделов легочных артерий
 - 4.2. Тромбоэмболическая обструкция дистальных отделов легочных артерий
 - 4.3. Нетромботические легочные эмболии (опухолы, паразитарные заболевания, инородные тела)
5. Смешанные формы: саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиоматоз, компрессия легочных сосудов (аденопатические опухоли, фиброзирующий медиастинит)

Рентгенография органов грудной клетки

Традиционное рентгенологическое исследование имеет большое значение в диагностике легочной гипертензии. Обычная рентгенограмма грудной клетки, благодаря естественной контрастности, дает уникальную возможность оценивать сосуды малого круга кровообращения, состояние легочной паренхимы, выявлять признаки сердечной недостаточности, легочной гипертензии. Рентгенологический метод включен в диагностический алгоритм легочной гипертензии [1, 2].

Не следует забывать, что рентгенография органов грудной клетки — это наиболее часто назначаемое лучевое исследование и выполняется по различным поводам. Поэтому информированность врачей о рентгенологических проявлениях легочной гипертензии (ЛГ) может способствовать более раннему выявлению этой тяжелой патологии. Основным методом рентгенологического исследования органов грудной клетки — это метод рентгенографии. Оптимальными проекциями, позволяющими в полной мере оценить легочную гемодинамику, размеры сердца и крупных сосудов являются передняя прямая и левая боковая (рис. 8.1). Произошел отход от считавшегося ранее классическим трехпроекционного исследования (в прямой и двух косых проекциях). Одна из главных причин этого заключается в том, что акценты в рентгенологии сместились с анализа размеров сердца (это прерогатива ЭхоКГ) на анализ легочного рисунка. Исходя из концепции единства кардиопульмональной системы, главной задачей рентгенолога является оценка легких, легочной гемодинамики, выявление признаков венозной и артериальной легочной гипертензии. Кроме того, две стандартные проекции (передняя прямая и левая боковая) позволяют достаточно точно оценивать увеличение сердца и его отдельных частей и, что важно, сравнивать данные исследования при длительном наблюдении больного в динамике [3].

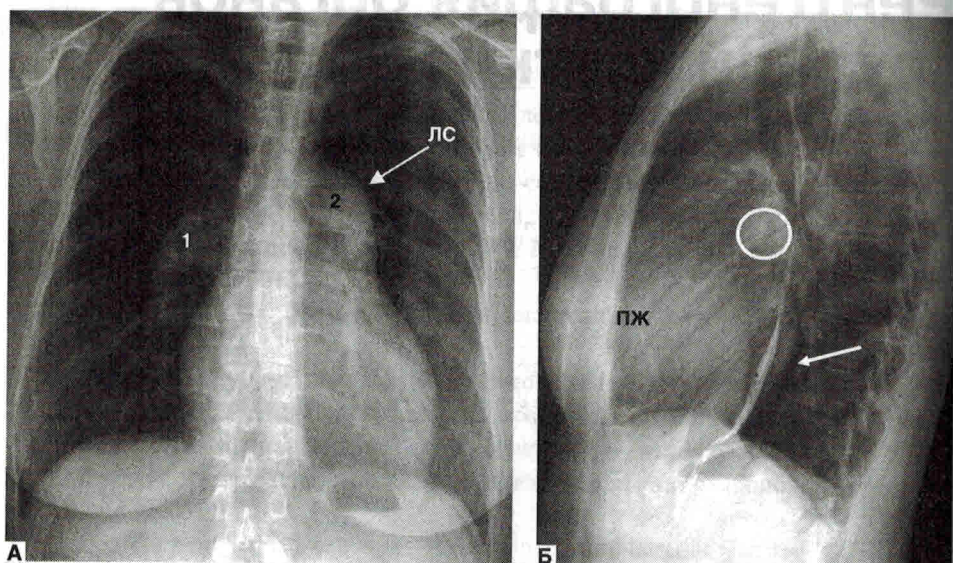


Рисунок 8.1. Рентгенография органов грудной клетки в 2 стандартных проекциях: прямой (А) и левой боковой с контрастированием пищевода (Б). Больная С. 37 лет с диагнозом идиопатической легочной гипертензии. СДЛА — 80 мм рт. ст., давление заклинивания ЛА — 3 мм рт. ст. Резко расширены легочный ствол (ЛС, стрелка) и проксимальные ветви ЛА (1, 2): высота легочного сегмента составляет 13 мм, коэффициенты Мура — 37%, Люпи — 39%, поперечник нисходящей ветви правой ЛА (1) — 24 мм, левой ЛА (2) — 34 мм; периферический сосудистый рисунок диффузно обеднен. Резко увеличенный ПЖ заполняет ретростернальное пространство, соотношение ПЖ/ЛЖ в левой боковой проекции увеличено; вследствие увеличения ПЖ сердце ротировано; левые отделы сердца не увеличены, смещены увеличенным ПЖ (стрелка). В левой боковой проекции хорошо видна расширенная правая ЛА (обведена).

На рис. 8.1 представлены рентгенограммы в 2 стандартных проекциях (прямой и левой боковой с контрастированием пищевода) больной с идиопатической легочной артериальной гипертензией.

Пищевод контрастируется с целью более четкой обрисовки заднего контура сердца на уровне левого предсердия (для выявления его увеличения) и для диагностики патологии аорты (коарктации, аневризмы, аномалий расположения). Для диагностики легочной гипертензии контрастирование пищевода принципиального значения не имеет.

Исследование проводится, как правило, в вертикальном положении больного. Рентгенография в вертикальном положении позволяет заметить самые начальные признаки нарушения циркуляции в малом круге кровообращения.

Во избежание проекционного увеличения фокусное расстояние между рентгеновской трубкой и приемником изображения (кассетой) должно со-

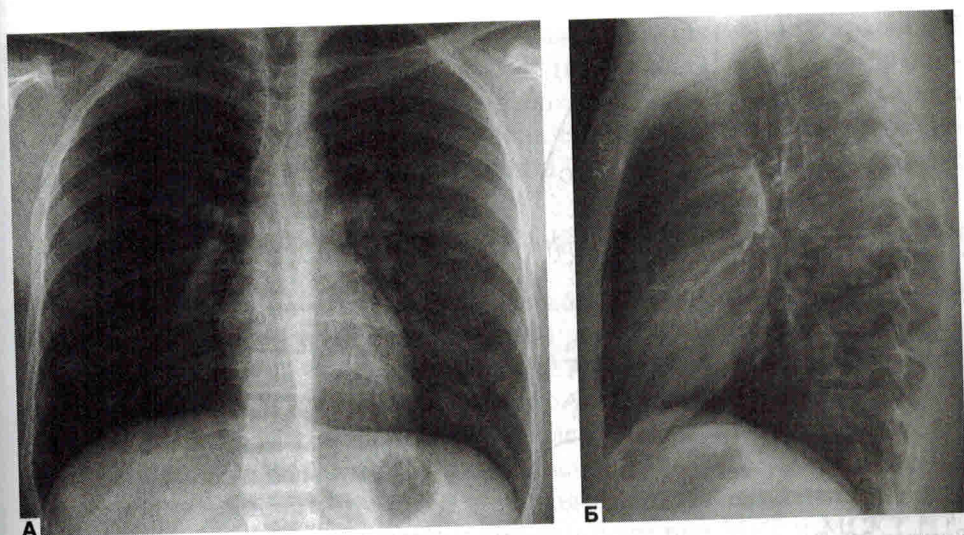


Рисунок 8.2. Рентгенограммы органов грудной клетки в прямой (А) и левой боковой (Б) проекциях в норме. Технически правильно выполненные снимки.

ставлять 185 см и более. Эта методика называется телерентгенографией [3]. Рентгенография выполняется на глубоком вдохе.

Крайне важным моментом исследования является выбор технических параметров рентгенографии. Сердце и сосуды — движущиеся объекты, поэтому во избежание динамической нерезкости время экспозиции должно быть максимально коротким и в прямой проекции по возможности не превышать 1—5 мс. Напряжение на трубке должно быть более 100 кВ (100—200 кВ), что дает возможность проработки структур средостения и оптимального анализа легочного рисунка [3, 4].

При рентгенографии важна также симметричная установка пациента, так как разворот в ту или иную сторону не позволяет достоверно оценить размеры сердца и крупных сосудов (легочного ствола, верхней полой вены, сосудистой ножки).

Таким образом, соблюдение определенных условий съемки (правильность установки пациента, стандартные проекции, фаза дыхания, технические режимы рентгенографии) позволяет получать полную информацию о состоянии сосудов легких. На рис. 8.2 представлены рентгенограммы, выполненные с соблюдением всех вышеперечисленных условий.

Рентгеноанатомия малого круга кровообращения

Обычная рентгенограмма грудной клетки является ценным диагностическим инструментом оценки изменений, связанных с нарушением легочной гемодинамики. На рентгенограмме органов грудной клетки видны все звенья малого круга кровообращения. Нормальный легочный рисунок об-

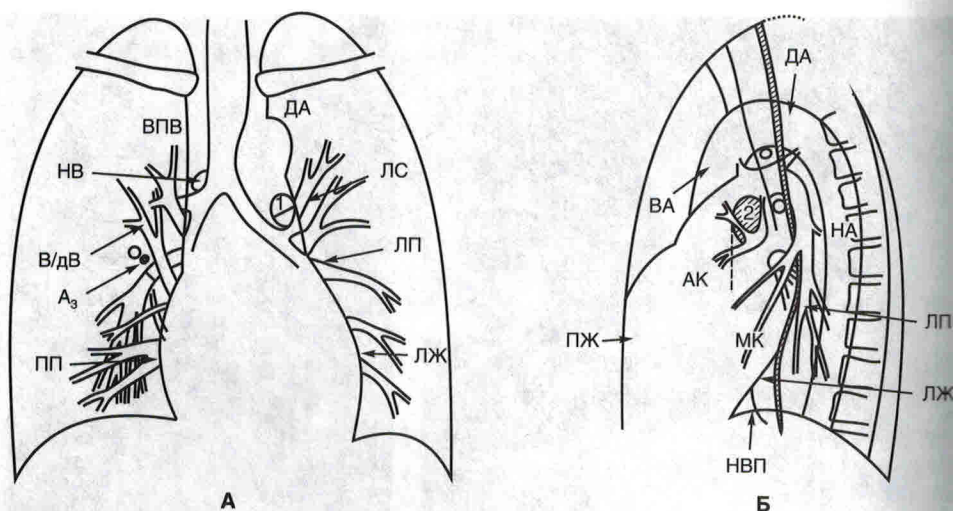


Рисунок 8.3. Прямая и левая боковая проекции с контрастированием пищевода (схема). ВА — восходящий отдел аорты, В/дВ — верхнедолевая вена, ДА — дуга аорты, НА — нисходящий отдел аорты, ЛП — дуга левого предсердия, ЛЖ — дуга левого желудочка, ЛС — легочный ствол, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ВПВ — верхняя полая вена, НВП — нижняя полая вена, НВ — непарная вена, АК — проекция аортального клапана, МК — митрального клапана, 1 — левая легочная артерия, 2 — правая легочная артерия, АЗ — артерия 3-го сегмента.

разован сосудами, в основном артериями. Схема анализа рентгенограммы включает оценку состояния проксимальных (ствол, правая и левая легочные артерии — ЛА) и периферических ветвей ЛА вплоть до мельчайших разветвлений. Многочисленные исследования здоровых лиц, сопоставления уровня давления в ЛА с поперечником ЛА и ее главных ветвей позволили определить их нормальные значения [4—7].

Рентгеноанатомия малого круга кровообращения, сердца и крупных сосудов в норме представлена на рис. 8.3.

Начальный отрезок ЛА, именуемый легочным стволом (ЛС), формирует вторую дугу на левом контуре сердечно-сосудистой тени. На рентгенограмме в прямой проекции виден не весь ЛС, а лишь его наружный контур, по степени выступания которого в легочное поле судят о его расширении (рис. 8.4, А и Б). Ширина ЛС, определяемая как величина перпендикуляра от срединной линии тела до наиболее отдаленной точки дуги ЛС, в среднем составляет 3,5 см, коэффициент Мура — 22—30% [8, 9]. Необходимо отметить, что ширина ствола ЛА — это непрямая величина, его расширение и выступание в легочное поле иногда может наблюдаться при ротации сердца, особенно у детей и лиц астенического телосложения, смещении вверх увеличенным левым предсердием и правыми отделами сердца. Поэтому большое значение в диагностике легочной артериальной гипертен-

Лучевая анатомия сердца и легких

Анализ анатомии сердца важен для диагностики врожденных пороков, при которых морфологические и функциональные характеристики камер сердца не совпадают. Необходимо точное распознавание положения и морфологии предсердий, желудочков и крупных сосудов.

С помощью КТ и МРТ можно получать изображения анатомических структур сердца и легких, сравнимые по качеству с анатомическими (пироговскими) срезами. Изображения МРТ и КТ сердца практически одинаковы, МРТ изображения отличаются от КТ более низким пространственным разрешением, что на самих изображениях характеризуется менее очерченными контурами анатомических структур (рис. 11.1 и 11.2).

На трехмерных реконструкциях КТ можно оценить расположение сердца относительно окружающих анатомических структур — спереди сердце защищено грудиной, по бокам легкими и ребрами, сзади позвоночником (см. рис. 11.3, *А* и *Б* на цветной вклейке).

На аксиальных срезах КТ и МРТ четко видны полости и перегородки сердца (рис. 11.4 и 11.5), кроме того, в режиме кино-МРТ возможна оценка сократимости миокарда и характера движения крови [3].

Крупные сосуды определяют по их ветвлению (легочная артерия) или по наличию дуги (аорта) (рис. 11.6).

Роль оценки легочной паренхимы полностью отведена компьютерной томографии. Легкие представляют собой множество анатомических структур, последовательно уменьшающихся от крупных единиц к более мелким: доля, сегмент, вторичная легочная долька и ацинус. На КТ-изображениях хорошо видна легочная ткань, междольевые щели, разделяющие легкие на доли (рис. 11.7 и 11.8). Самые маленькие структурные единицы, видимые при КТ, — это ацинусы и вторичная легочная долька, распознаваемая при КТ высокого разрешения [4].

Легкое имеет так называемый каркас — пучки соединительнотканых волокон, которые формируют легочный интерстиций. Сеть волокон является опорой для бронхов, сосудов и межальвеолярных перегородок. Знание строения легочного интерстиция помогает в интерпретации многих легочных патологий, в особенности интерстициальных болезней легких. Выделяют периферический интерстиций — междольковая соединительная ткань, аксиальный интерстиций — перибронховаскулярная соединительная ткань, паренхиматозный интерстиций — внутридольковая соединительная ткань (рис. 11.9).

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия

При выполнении МСКТ и МРТ диагноз идиопатической легочной гипертензии выставляется на основании различных критериев — расширение

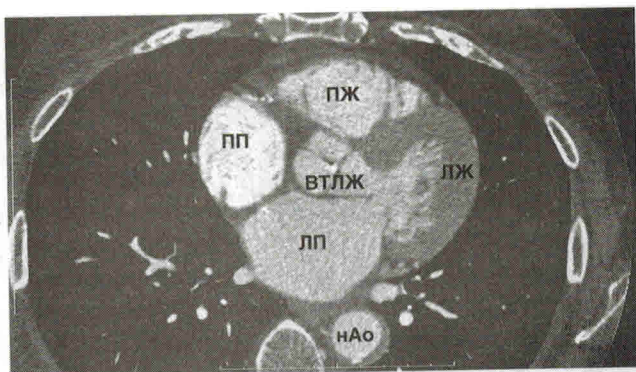


Рисунок 11.1. МСКТ. Аксиальный срез. Полости сердца. ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, нАо — нисходящий отдел аорты, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

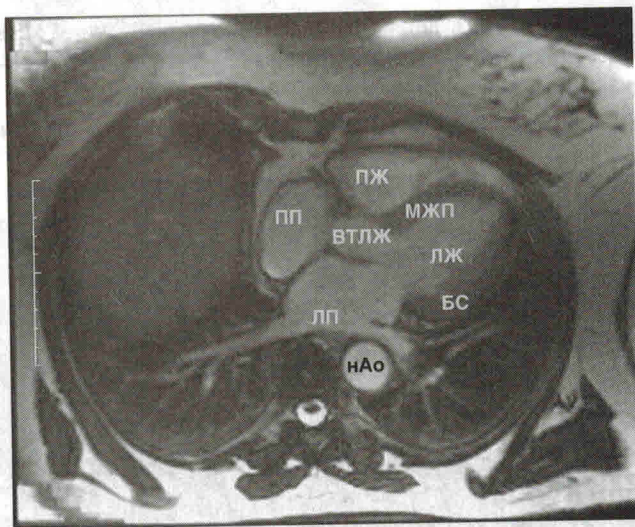


Рисунок 11.2. МРТ. Аксиальный срез. Полости сердца. БС — боковая стенка, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, нАо — нисходящий отдел аорты, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

легочной артерии и ее ветвей, расширение правых отделов сердца, наличие гипертрофии миокарда правого желудочка, застойные явления легких и печени (рис. 11.10—11.14) и на основании исключения других форм легочной гипертензии (рис. 11.15, 11.16 и 11.18, а также рис. 11.17 и 11.19 на цветной вклейке) [6].

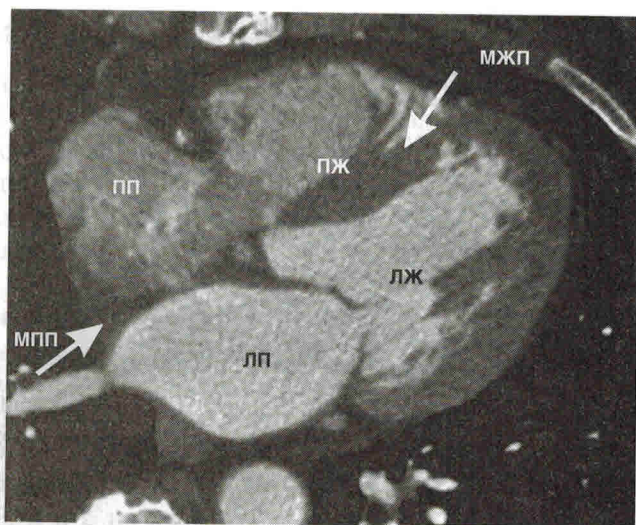


Рисунок 11.4. Аксиальный срез, четырехкамерная проекция. ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МПП — межпредсердная перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

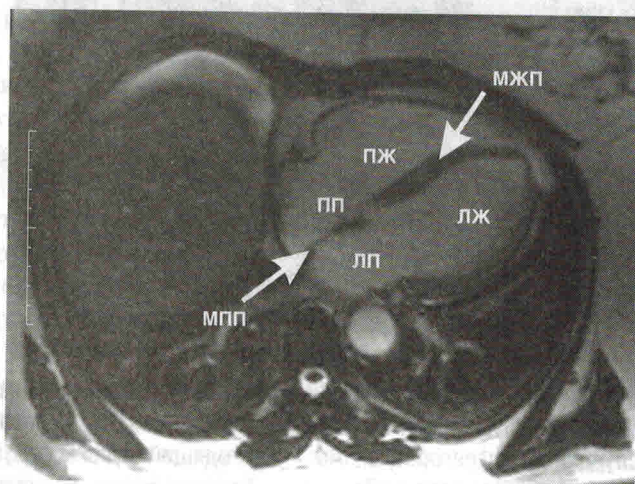


Рисунок 11.5. МРТ. Аксиальный срез, четырехкамерная проекция. ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МПП — межпредсердная перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

В ряде случаев после перенесенного эпизода тромбоэмболии легочной артерии не происходит полноценная реканализация легочного русла: эмболический материал лизируется не полностью, замещается соединительной тканью, деформирует просвет сосудов [1—3]. Если при этом общая степень стенозирования достигает 50—60%, возможен переход заболевания в форму **хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ)**. Для этого вида прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) характерны обструктивные изменения крупных и средних ветвей легочных артерий (ЛА), а также вторичные изменения микроциркуляторного русла. Финалом заболевания, как и при других видах ЛГ, становится тяжелая дисфункция правых отделов сердца и сердечная недостаточность [4, 5].

Вследствие того, что изменения в основном затрагивают сосуды крупного диаметра, возможности медикаментозного лечения заболевания ограничены. С 1962 г. для лечения ХТЭЛГ применяют операцию двусторонней тромбэндартерэктомии из легочной артерии, или легочной эндартерэктомии [6]. Операция позволяет у большинства больных значительно снизить легочно-сосудистое сопротивление и уменьшить риски, ассоциированные с перегрузкой правых отделов сердца [7—10]. Если тромбэндартерэктомия невозможна или противопоказана, для лечения ХТЭЛГ может быть применена баллонная ангиопластика.

Эпидемиология

ХТЭЛГ — достаточно редкое заболевание, частота встречаемости составляет 5—10 случаев на 1 млн населения в год. В двух проспективных исследованиях было установлено, что заболевание развивается только у 1,5 [11] и 3% больных, перенесших ТЭЛА [12], в остальных случаях происходит лизис тромбоемболов или изменения легочных артерий не достигают не-

обходимого для развития заболевания уровня. Однако нельзя исключить, что ХТЭЛГ более широко распространена вследствие того, что у 30—50% больных не прослеживается тромбоэмболический анамнез [3, 13]. Заболеванию подвержены в основном люди пожилого возраста, но из-за сложности диагностического процесса выявляемость болезни выше у больных 40—65 лет. Кроме того, симптомы заболевания — одышка, застойные явления в большом круге кровообращения — очень схожи с симптомами застойной левожелудочковой недостаточности, что может дезориентировать врача.

Следует помнить о ХТЭЛГ, если у больного в анамнезе были эпизоды тромбоза глубоких и поверхностных вен, тяжелые полостные операции и травмы, онкологические заболевания, инородные тела в венах (электроды электрокардиостимулятора, стенты, кавафильтр и т. д.). Неосложненное варикозное расширение вен нижних конечностей широко распространено и одинаково часто наблюдается при всех типах ЛГ, поэтому не является фактором риска развития ХТЭЛГ.

Из патологии свертывающей системы у больных ХТЭЛГ чаще выявляются волчаночный антикоагулянт (10% больных), антифосфолипидные антитела (20%), повышенную активность VIII фактора свертывания (39%), мутации генов фибриногена [14]. Не было выявлено различий между 147 больными ХТЭЛГ и соответствующими контрольными группами по таким факторам, как антитромбин III, протеин С, протеин S, фактор II и фактор V (Лейден) [15].

Не следует считать развивающиеся изменения, особенно у пожилых больных, проявлениями атеросклероза. Тем не менее в плазме больных ХТЭЛГ часто можно обнаружить повышенные уровни общего холестерина и липопротеина (а), который конкурирует с плазминогеном, подавляет фибринолиз, и может участвовать в повреждении сосудистой стенки [16].

Патогенез

Патогенез заболевания до конца неясен, однако можно утверждать, что в основе может лежать не столько склонность к венозным тромбозам и тромбоэмболии, сколько неспособность организма правильно реагировать на присутствие тромбоэмболического материала в ЛА [2, 8, 17]. В формировании патологического процесса помимо каскада свертывания могут участвовать тромбоциты, эндотелий сосудов, интенсивность воспалительного ответа. В результате фибрирование и деформация сосуда приводят к появлению необратимой обструкции [18]. Есть предположения, что патогенез заболевания во многом определяется дефектами иммунного ответа организма. У больных ХТЭЛГ часты хронические инфекции, онкологические заболевания и другие патологические состояния, связанные с измененным иммунным ответом. Это подтверждают и факты обнаружения воспалительных инфильтратов в интимах и медиис материала, извлеченного



Рисунок 17.1. Патогенез хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

из легочных артерий во время операции [4]. В дальнейшем прогрессирование ЛГ и изменения сосудистой стенки могут способствовать активному вторичному тромбообразованию в местах нарушенного кровотока, что еще более усугубляет ситуацию (рис. 17.1).

Ниже перечислены некоторые заболевания и состояния, ассоциированные с развитием ХТЭЛГ [13, 22].

- Вентрикуло-венозные шунты для лечения гидроцефалии.
- Состояние после удаления селезенки.
- Хронические инфекции (остеомиелит, воспалительная патология кишечника).
- Внутривенные катетеры и электроды.
- Онкологические заболевания.
- Заместительная терапия гормонами щитовидной железы.

Изменения легочных артерий у больных ХТЭЛГ можно условно разделить на два компонента. Первый компонент — это изменения крупных сосудов до уровня субсегментарных ветвей, второй — это изменения мелких сосудов и микрососудистого русла. Степень выраженности обоих компонентов может быть различной. При доминировании изменений крупных артерий мы говорим о классической форме ХТЭЛГ. Доминирование второго компонента характерно для дистальной формы заболевания, которая считается неоперабельной. Поэтому чисто механистическое представление о ХТЭЛГ, как о болезни относительно крупных легочных сосудов, в корне неверно. Оба компонента могут одновременно наблюдаться у одного и того же больного, особенно при длительном анамнезе заболевания [19].

Изменения микроциркуляторного русла при ХТЭЛГ сходны с изменениями, развивающимися при первичной легочной гипертензии, и заключаются в прогрессирующем утолщении стенок артериол с исходом в окклюзию и фиброзирование [20]. Эти изменения есть не что иное, как реакция сосудистого русла на повышенное давление. Существуют также предположения, что ХТЭЛГ может развиваться вследствие пристеночного тромбообразования в измененных артериях без предшествующего эпизода ТЭЛА, однако эта концепция требует подтверждения.

У больных ХТЭЛГ роль коллатералей выполняют бронхиальные артерии, артерии диафрагмы и заднего средостения. В некоторых случаях чрезвычайно выражен плевральный спаечный процесс с частичной реваскуляризацией через спайки. Бронхиальные артерии чаще всего отходят от дуги аорты и хорошо видны на компьютерных томограммах. Обнаружение крупных коллатеральных артерий подтверждает диагноз ХТЭЛГ [21].

Клиническая картина и естественное течение заболевания

О развитии этого заболевания можно судить не ранее чем через 2—3 мес после эпизода ТЭЛА. Связано это с тем, что тромбоемболы в течение нескольких недель подвергаются активному лизису, не оставляя в большинстве случаев после себя существенных изменений. В острый период ТЭЛА можно заподозрить, что больной уже имел ХТЭЛГ, если регистрируются высокие цифры систолического давления в легочной артерии, обычно более 80 мм рт. ст., так как «нетренированный» правый желудочек неспособен развивать давление более 70 мм рт. ст. Через 3 мес изменения в легочных артериях приобретают характер хронических. Тромботический материал уже не исчезает, а остается в виде старого тромба, окруженного плотной фиброзной капсулой или в виде соединительно-тканых мембран и тяжелей, ограничивающих кровотоки [23, 24]. Клинические проявления заболевания часто не соответствуют реальной тяжести состояния больного, что обусловлено значительными компенсаторными возможностями системы легочной циркуляции. В ближайшие месяцы после ТЭЛА у больных с умеренными степенями легочной гипертензии наблюдают период, когда их состояние остается стабильным, а гипертрофия правого желудочка позволяет даже увеличить переносимость физических нагрузок. В ходе заболевания сопротивление легочного русла может немного снижаться за счет ремоделирования стенок сосудов. Однако со временем нарастание изменений микроциркуляторного русла приводит к тому, что состояние больных постепенно начинает ухудшаться [2]. Достигнув пика своих компенсаторных возможностей по гипертрофии, правый желудочек начинает расширяться, усиливается трикуспидальная недостаточность. Далее основные сдвиги затрагивают уже не столько давление в легочной артерии, сколько легочно-сосудистое сопротивление и сердечный выброс. На этом этапе

можно отметить постепенное снижение сократительной способности правого желудочка, а также выявить другие эхокардиографические признаки дисфункции [25]. Периодически у больных происходят эпизоды декомпенсации кровообращения, которые иногда трактуются как повторные эпизоды тромбоэмболии мелких ветвей ЛА. В результате через некоторое время степень дисфункции правого желудочка достигает такой степени, что снижение контрактильности и сердечного выброса может приводить к снижению систолического давления в ЛА. Это еще один момент, который может дезориентировать врача, так как явления декомпенсации кровообращения могут быть еще не ярко выражены.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что, как и при других видах ЛГ, необходимо как можно раньше провести тщательное инструментальное обследование, которое должно четко ответить на вопрос, в чем причина ЛГ и насколько повышено легочно-сосудистое сопротивление.

Диагностика

Несмотря на то что пик заболеваемости ХТЭЛГ приходится на средний и пожилой возраст, заболевание встречается практически во всех возрастных группах [8]. Поэтому у всех больных ЛГ неясного генеза следует по возможности исключить тромбоэмболическую природу заболевания. Четкие указания на перенесенную тромбоэмболию могут стать решающим фактором в принятии решения об оперативном лечении.

Анамнестические данные

Жалобы больных ХТЭЛГ неспецифичны. Одышка при физических нагрузках, перебои и боли в области сердца, кровохаркание типичны для всех больных, страдающих ЛГ. Причиной ТЭЛА примерно в 90% случаев становится тромбоз вен нижних конечностей. Поиск других скрытых источников тромбоэмболии часто высоко затратен и не приводит к желаемому результату, поэтому в большинстве случаев помимо исследования вен нижних конечностей следует ограничиться ультразвуковым исследованием органов брюшной полости (для исключения объемных образований) и вен брахиоцефальной системы (в случаях перенесенных катетеризаций центральных вен). Нередко больные ХТЭЛГ страдают варикозным расширением вен нижних конечностей или перенесли в прошлом тромбоз глубоких вен. Однако более объективным доказательством перенесенной ТЭЛА становится совпадение по времени клиники тромбоза вен нижних конечностей и появления одышки. В то же время обнаружено, что у 30—50% больных ХТЭЛГ не удается найти доказательств перенесенной тромбоэмболии или венозного тромбоза [2]. Постепенное начало заболевания и плавное нарастание симптоматики не позволяют однозначно исключить тромбоэмболический генез ЛГ. Многие больные типичной ХТЭЛГ не имеют анамнестических данных за тромбоэмболию. Обострение явлений сердечной недостаточности

сти у любого больного ЛГ может быть принято за эпизод тромбоэмболии, так как резко увеличенные правые отделы сердца не могут ускользнуть от внимания врачей. Таким образом, следует признать, что практически единственным надежным доказательством перенесенной ТЭЛА могут стать только архивные данные перфузионной сцинтиграфии или компьютерной томографии, проведенной во время острого эпизода ТЭЛА.

Исходя из особенностей патогенеза заболевания, следует обращать внимание на сопутствующие заболевания и факторы риска. У многих больных прослеживается семейный анамнез внезапной смерти, сердечно-сосудистой патологии и повышенной склонности к тромбообразованию.

Диагностика изменений свертывающей системы крови

Пока не разработано четких рекомендаций по исследованию системы гемостаза и фибринолиза у больных ХТЭЛГ. Различные аномалии этой системы достаточно широко распространены в популяции, поэтому утверждения о том, что заболевание развилось именно вследствие изменений того или иного показателя, часто не верны. Следует обращать внимание на изменения нескольких показателей одновременно [21].

Из всего многообразия тромбофилических состояний особое внимание уделяется диагностике присутствия антифосфолипидных антител, повышенного содержания VIII фактора свертывания, дефицитов протромбинов С и S, антитромбина III, патологического фибриногена и плазминогена, гомоцистеина [18]. Следует помнить, что диагностика ряда показателей возможна только после отмены фоновой антикоагулянтной терапии, что подвергает пациента дополнительному риску. Из генетических маркеров наибольшей значимостью могут обладать мутации протромбина, фактора V, липопротеина (а). Кроме классического коагулологического исследования мы предлагаем проводить дополнительный набор тестов для оценки системы гемостаза у больных ХТЭЛГ (табл. 17.1).

Методы инструментальной диагностики

ЭКГ, рентгенологическое исследование и эхокардиография — основные методы первого ряда, позволяющие заподозрить и определить степень выраженности ЛГ и сердечной недостаточности. Их преимущества и возможности в диагностике ЛГ описаны в соответствующих главах. Кроме того, значимую роль эти методы играют в определении прогноза результатов хирургического лечения, а также в послеоперационном периоде. В этом разделе мы уделим основное внимание методам диагностики ХТЭЛГ как заболевания разнородного по своим проявлениям.

В диагностике субстрата ХТЭЛГ и при определении операбельности больного наибольшее значение имеют методы визуальной диагностики. Пациент с подозрением на ХТЛГ должен быть обследован по трем направлениям.

Таблица 17.1. Диагностические тесты по системе коагуляции и их значение для возникновения ТЭЛА и ХТЭЛГ

Лабораторный тест	Патология
D-димер	Свежий тромбоз
Фактор VIII	ТЭЛА, ХТЭЛГ
Волчаночный антикоагулянт / антифосфолипидный синдром (антитела к кардиолипину IgG и IgM)	ТЭЛА, ХТЭЛГ
Липопротеин (a)	ХТЭЛГ?
Гомоцистеин	ТЭЛА
Плазминоген	ТЭЛА, ХТЭЛГ?
Антитромбин III	ТЭЛА
Свободный антиген протеина S	ТЭЛА
Лабораторный тест	Патология
Активность протеина С	ТЭЛА
Резистентность к протеину С	ТЭЛА
Генетика протромбина, мутация G20210A	ТЭЛА, ХТЭЛГ?
Фактор V, мутация G1691A	ТЭЛА, ХТЭЛГ?

1. Тип и степень нарушения перфузии различных отделов легких.
2. Параметры центральной гемодинамики.
3. Характер и распространенность поражения легочных артерий.

Следует помнить, что для развития ХТЭЛГ характерно значительное поражение легочных сосудов. Поражение одной долевого ветви и даже окклюзия унилатеральной легочной артерии часто не приводят к формированию заболевания, что связано с большим компенсаторным резервом легочной ткани. Считают, что для развития легочной гипертензии должно быть закрыто или резко стенозировано более 60% легочных сосудов [7, 18, 26]. Поэтому при перфузионном исследовании легких у больных ХТЭЛГ количество сегментов с нарушенной перфузией должно доминировать.

Основные трудности визуальной диагностики ХТЭЛГ заключаются в определении степени участия микрососудистого компонента легочного русла в развитии болезни [26]. Фактически не существует методов, которые позволяли бы прогнозировать возможность нормального восстановления перфузии легочной ткани после оперативного лечения. Это обусловлено тем, что коллатеральное кровообращение в легочной ткани развивается почти исключительно за счет системных (в основном бронхиальных) артерий и достаточно лишь для поддержания ее жизнеспособности. Поэтому за местом окклюзии не удается четко визуализировать дистальные ветви и микроциркуляторное русло.

Перфузионная или перфузионно-вентиляционная сцинтиграфия

Перфузионная сцинтиграфия исторически стала одним из первых методов обнаружения крупных дефектов перфузии легочной ткани при ТЭЛА. Вентиляционная сцинтиграфия показывает наполнение воздухом альвеолярной паренхимы. Совпадение перфузионных и вентиляционных дефектов свидетельствует о поражении легочной альвеолярной паренхимы и восстановление кровотока в этой области не приведет к желаемому результату [27]. У большинства больных нет необходимости в проведении вентиляционной сцинтиграфии, если отсутствуют изменения паренхимы легких на обзорной рентгенограмме или при компьютерной томографии. Исследование должно быть проведено не менее чем в 6 проекциях в варианте SPECT [28, 29]. Сегодня существуют и другие методы оценки перфузии легочной ткани. МР-томография, двухэнергетическая компьютерная томография, ангиопульмонография также могут быть проведены в перфузионном режиме с результатом близким по качеству и диагностической ценности к классической сцинтиграфии. Большой практический интерес вызывают новые, совмещенные системы сцинтиграфии и компьютерной томографии, которые показывают детальную посрезовую картину перфузии легкого с анатомической привязкой к другим структурам грудной клетки.

Мы считаем, что следует быть достаточно осторожным в интерпретации результатов перфузионных исследований у больных ХТЭЛГ. Изображения, получаемые при острой ТЭЛА и ХТЭЛГ существенно разнятся. Дефекты перфузии при острой ТЭЛА гораздо более четко очерчены и резко контрастируют с нормально функционирующей тканью. При ХТЭЛГ дефекты перфузии очерчены не четко и часто не соответствуют крупным легочным артериям (рис. 17.2). 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 за местом стенозирования, а не поражением периферических артерий и артериол.

Компьютерная томография и КТ-ангиопульмонография

По нашему мнению, это исследование должно быть в обязательном порядке проведено перед операцией легочной эндартерэктомии. Связано это с тем, что метод селективной ангиопульмонографии, несмотря на свою высокую информативность, имеет ряд ограничений. Анализ двух исследований одновременно позволяет почти полностью исключить ошибки топической диагностики.

Проводится КТ-ангиопульмонография на спиральных компьютерных томографах в фазу прохождения контрастного вещества через легочное артериальное дерево. Используется небольшая толщина среза (около 1 мм) и минимальный шаг между витками спирали. Современное программное оборудование позволяет провести реконструкции изображений легочных

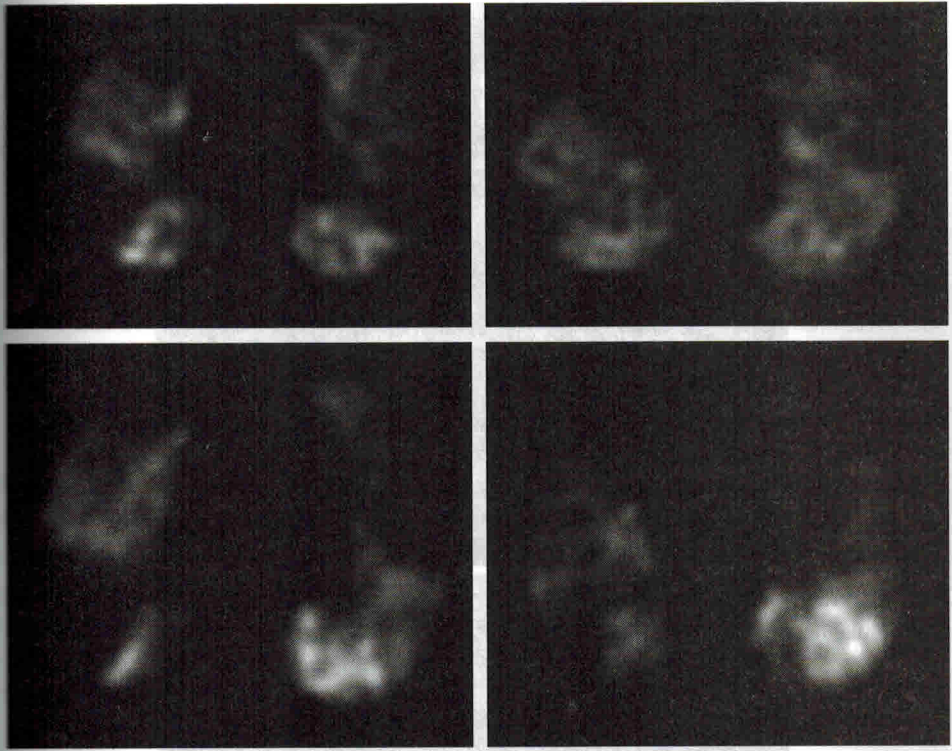


Рисунок 17.2. Множественные дефекты перфузии у больного ХТЭЛГ. Обратите внимание на размытость контуров перфузионных дефектов и диффузное снижение перфузии некоторых областей.

артерий в любых плоскостях, построить проекции максимальной интенсивности и трехмерные изображения. Однако в большинстве случаев для уточнения характера поражения достаточно проанализировать поперечные срезы с использованием программы просмотра изображений. При перемещении в пределах нескольких срезов вверх и вниз можно определить наличие изменений не только в долевых и в сегментарных ветвях, но и в ряде субсегментарных артерий. Патологические изменения помимо наличия старого тромботического материала могут включать: локальные утолщения стенки сосуда, устьевые сужения и сужения на протяжении (определяются по изменению диаметра сосуда), окклюзии, внутрисосудистые структуры в виде мембран и перемычек (рис. 17.3—17.6).

При выявлении изменений в нескольких ветвях легочных артерий, которые могут в значительной степени нарушать легочный кровоток, можно делать вывод о высокой вероятности тромбоэмболического характера легочной гипертензии. С другой стороны, отсутствие множественных видимых изменений легочных артерий ставит под сомнение, но не исключает диагноз ХТЭЛГ и возможность оперативного лечения. Это связано с высо-

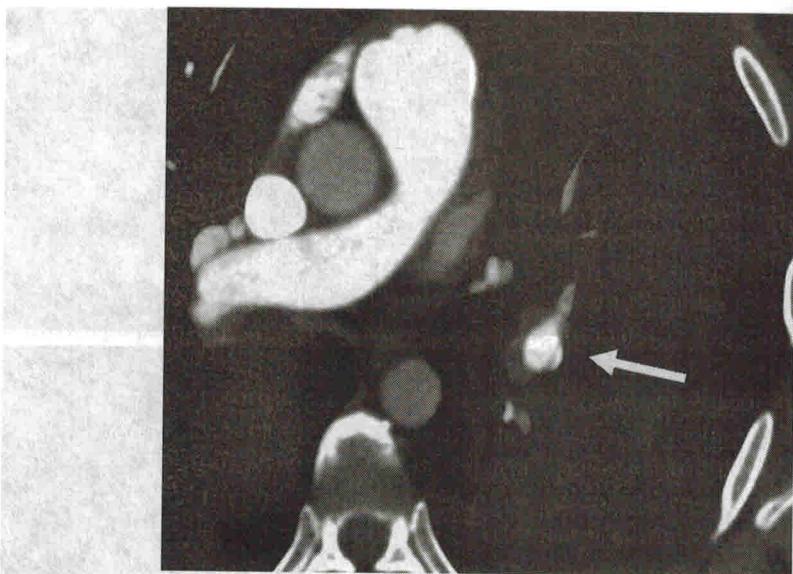


Рисунок 17.3. Постстромботическая мембрана в просвете левой нижнедолевой ветви, рядом окклюзия ветви к язычковым сегментам на том же уровне (стрелка).

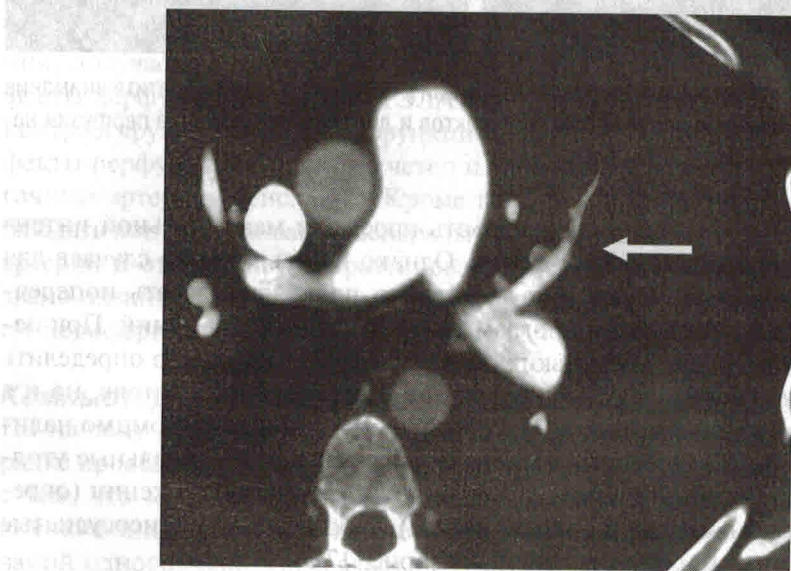


Рисунок 17.4. Дистальная окклюзия ветви третьего сегмента (стрелка).

кой вероятностью наличия очень тонких внутрисосудистых структур, не определяемых компьютерной томографией из-за их небольшой толщины и плотности. Часто приходится сталкиваться с тем, что по результатам КТ-ангиографии выставляется диагноз дистального или малозначимого