

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова*, И.В. Новиков

Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Патогенетические механизмы и принципы лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова*, И.В. Новиков

Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Представлены данные о частоте развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ). Описаны основные клинические проявления ХТЛГ. Освещены возможные причины и патогенетические механизмы формирования ХТЛГ, описаны маркеры неблагоприятного течения заболевания. Рассмотрены показания, результаты, ограничения к проведению хирургического лечения ХТЛГ. Приведены данные последних клинических исследований, посвященных применению бозентана, аналогов простациклина, ингибиторов фосфодиэстеразы-5 при этом тяжелом заболевании.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, тромбэндартерэктомия, бозентан, аналоги простациклина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5.

РФК 2011;7(2):199-203

Pathogenetic mechanisms and treatment principles of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.A. Demidova*, I.V. Novikov

Russian State Medical University. Ostrovitjanova, 1, Moscow, 117997 Russia

Data about chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) prevalence is presented. The main CTPH clinical manifestations are described. The possible reasons and pathogenetic mechanisms of CTPH development are discussed. Features of unfavorable disease prognosis are also presented. Indications, results, limitations for CTPH surgical treatment are shown. Data of the currently completed clinical studies on bosentan, prostacyclin analogues and phosphodiesterase-5 inhibitors usage in CTPH are presented.

Key words: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, thromboembolism of pulmonary artery, thromboendarterectomy, bosentan, prostacyclin analogues, phosphodiesterase-5 inhibitors.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):199-203

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ntverdova@yandex.ru

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) — это заболевание, являющееся осложнением тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), при котором в легочных артериях (ЛА) сохраняются организованные тромбоэмболы вследствие неполного растворения тромбов. Впервые старые плотные тромбы в легочном стволе описал немецкий клиницист Von Juirgensen в 1908 году и предположил, что значительное ограничение кровотока в легочном русле не всегда приводит к мгновенной смерти [1]. В последующем в опытах на собаках было показано, что облитерация около 60% легочного сосудистого русла может не сопровождаться падением артериального давления, а смерть наступает, когда окклюзия достигнет 90% [2]. Ljungdahl в 1928 году впервые описал пациентов с правожелудочковой сердечной недостаточностью (ПЖСН), развившейся в отдаленные сроки после перенесенной ТЭЛА [1]. Если раньше ХТЛГ считали редким заболеванием, то в настоящее время эту патологию диагностируют все чаще. Так, по данным Dentali F. и соавт., ХТЛГ развивается у 8,8% пациентов, при этом половина из этих пациентов не имеют симптомов легочной гипертензии (ЛГ) [3]. Критериями диагностики ХТЛГ в этом исследовании было наличие у

пациентов, перенесших ТЭЛА, дефектов перфузии при скинтиграфии легких и систолического давления в легочной артерии (СДЛА) более 40 мм рт.ст. в покое при доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ) [3].

Симптомы ЛГ хорошо известны. Наиболее часто больные предъявляют жалобы на одышку, слабость, головокружение, боли в грудной клетке, обмороки. При повышении СДЛА свыше 75 мм рт.ст. пациентов часто беспокоит кашель, провоцирующийся физической нагрузкой, кровохарканье. При тяжелой гипоксемии ($PaO_2 < 60$ мм рт.ст.) появляется цианоз кожных покровов [4]. У многих пациентов ХТЛГ симптомы заболевания развиваются поздно, при этом эхокардиографическое исследование позволяет выявить нарушение функции правого желудочка (ПЖ) до манифестации всех клинических проявлений ЛГ. Ранняя диагностика такого течения заболевания еще не разработана [5]. Важным является отсутствие в анамнезе некоторых больных ХТЛГ указаний на перенесенную ТЭЛА. По данным M. Riedel и соавт., у 13 (17%) из 76 пациентов с ХТЛГ, подтвержденной ангиографией, основной жалобой была постепенно нарастающая в течение от 1 года до 9 лет одышка [6]. Клинических проявлений ТЭЛА в анамнезе у этой группы пациентов не было: пациенты не отмечали болей в грудной клетке, кровохарканья, внезапно возникшей одышки, не страдали пневмонией. Течение заболевания при этом было более тяжелым: из 13 пациентов через 2,8 лет умерли 9 (69%) больных в отличие от группы пациентов с диагностированной ранее ТЭЛА (ни один пациент из 14 не скончался от ЛГ) и рецидивирующей ТЭЛА (из 24 больных умерли 4 пациента (16%). Это, вероятнее

Сведения об авторах:

Шостак Надежда Александровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета РГМУ

Клименко Алеся Александровна — к.м.н., доцент той же кафедры

Демидова Наталья Александровна — ассистент той же кафедры
Новиков Иван Владимирович — аспирант той же кафедры

всего, было связано с более высокими цифрами среднего давления в ЛА при катетеризации сердца ($54,5 \pm 19,3$ мм рт.ст.) в отличие от пациентов с ХТЛГ и установленной ТЭЛА в анамнезе (среднее давление в ЛА $16,1 \pm 3,5$ мм рт.ст.), а также от пациентов с рецидивирующей ТЭЛА (среднее давление в ЛА $24,9 \pm 18,8$ мм рт.ст.) [6]. Неспецифические симптомы и отсутствие указаний в анамнезе на ранее перенесенную ТЭЛА приводят к ошибкам в диагностике ХТЛГ и позднему началу лечения. У пациентов, перенесших ТЭЛА, необходимо тщательно выявлять клинические симптомы ЛГ. В случае, если во время стационарного лечения по поводу ТЭЛА у пациента были признаки дисфункции ПЖ (дилатация ПЖ (конечно-диастолический диаметр (КДД) более 30 мм или отношение КДД ПЖ к КДД ЛЖ более 1 в четырехкамерной позиции, скорость трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки) [7] или повышение давления в ЛА, через 3-6 мес. после эпизода эмболии, необходимо провести контрольную ДЭхоКГ для исключения ЛГ. Методом выбора для скрининга больных ХТЛГ является перфузионная сцинтиграфия легких, являющаяся более чувствительным методом в диагностике этого варианта ЛГ, чем компьютерная томография (КТ) [8]. КТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием при ХТЛГ позволяет выявить полную обструкцию, наличие спаек, перетяжек, интимальные нарушения в легочных артериях. Однако отсутствие изменений при КТ ангиографии не исключает наличие операбельной ХТЛГ [9]. Для окончательного установления диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациента с ХТЛГ необходимо обследование больного в специализированном центре, где есть возможность проведения катетеризации полостей сердца [10]. Диагноз ХТЛГ основан на наличии прекапиллярной ЛГ (среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст., давление заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление > 240 дин/с/см⁵) у пациентов с множественными организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в эластичных легочных артериях (главные, долевого, сегментарные, субсегментарные).

Патогенез ХТЛГ

Патоморфологическим субстратом ХТЛГ являются нелизированные тромбоэмболы (ТЭ), которые вызывают обструкцию артерий малого круга кровообращения различной степени выраженности. В большинстве случаев формирования ХТЛГ обструкции подвергается более 40% сосудистого русла. По мнению В.С. Савельева и соавторов, заболевание чаще развивается у пациентов с поражением ЛА крупного калибра, у которых эмболия своевременно не диагностировалась и активное лечение ее не проводилось [4]. С помощью локального тромболизиса проходимость легочного артериального русла полностью восстанавливается. Однако в некоторых случаях по невыясненным пока причинам резорбция не происходит и в ЛА эмболы превращаются в организованные сгустки. Вероятно, в этом процессе важную роль играют нарушения гемостаза, фибринолиза, рециди-

вирующие эмболии [11]. В исследовании Wolf M. и соавт. было показано, что с формированием ХТЛГ ассоциируются повышенные уровни фактора VIII, волчаночный антикоагулянт и антифосфолипидные антитела [12].

При ХТЛГ происходит ремоделирование как крупных, так и мелких ЛА. Во внутривентрикулярном сегменте ЛА, долевого и сегментарных артериях, где локализуются тромбы, исчезает интима, происходят инфильтрации и гипертрофия медики, что постепенно приводит к уменьшению их просвета [13]. Окклюзия ЛА приводит к постепенному ремоделированию правых отделов сердца и формированию ПЖСН. Появление одышки после бессимптомного периода, иногда длящегося годами, может быть связано не только с рецидивирующей ТЭЛА, но с развитием локального тромбоза [11]. Еще в 1935 г. Brenner отметил, что тромбоз мелких ЛА часто встречается у пациентов с организованными тромбами в главных ЛА, причем клинические симптомы, характерные для их окклюзии, были лишь у небольшого количества пациентов [1]. Тромбоз *in situ* вторичен, связан с малым током крови выше закупоренной ЛА, а также в артериях, не связанных с обструкцией, аналогично изменениям при идиопатической легочной гипертензии (ИЛАГ). Вследствие снижения перфузии и уменьшения сердечного выброса развивается артериальная гипоксемия, что приводит к гипервязкости крови, повреждению эндотелиальных клеток, снижению продукции эндогенных релаксирующих факторов, в том числе простаглицлина, простаглицдина E₂ и оксида азота, а также активации симпатoadреналовой системы, что приводит к дополнительному спазму легочных артериол. [4].

Маркеры неблагоприятного течения ХТЛГ

Вовлечение сосудистого эндотелия в прогрессирование ЛГ отражает эндотелин-1. Образование эндотелина-1 усиливается при воздействии на эндотелиальные клетки тромбина, вазопрессина, интерлейкина-1, ангиотензина II, а также при возникновении гипоксии [14,15]. У больных ХТЛГ, как и у пациентов с ИЛАГ, отмечено повышение синтеза эндотелина-1 наряду с увеличением экспрессии рецепторов к эндотелину на поверхности гладкомышечных клеток в ЛА [16]. В высоких концентрациях эндотелин-1, связываясь с рецептором на поверхности гладкомышечных клеток, повышает внутриклеточную концентрацию ионов Ca²⁺, что способствует их делению, усилению сокращения, вазоконстрикции. Эндотелин-1 играет ключевую роль в ремоделировании легочных артериол и коррелирует с клинической (функциональный класс (ФК) по NYHA, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы) и гемодинамической (среднее давление в ЛА) тяжестью заболевания [17]. Уровень эндотелина-1 до тромбэндартерэктомии может использоваться как неинвазивный параметр для оценки исхода операции, так как отражает степень вторичной артериопатии, являющейся причиной резидуальной ЛГ после оперативного вмешательства у пациентов с ХТЛГ. Повышенное легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) после операции приводит к гемодинамической неста-

бильности, ПЖСН и повышению смертности пациентов [18].

Для оценки тяжести ЛГ может использоваться уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP), который синтезируется преимущественно кардиомиоцитами желудочков. В исследованиях было показано, что Nt-proBNP, неактивный предшественник BNP, коррелирует с СДЛА и может помочь в установлении диагноза ХТЛГ у пациентов, перенесших ТЭЛА [19]. BNP помогает выявить дисфункцию ПЖ при ЛГ [20,21], имеет важное прогностическое значение в оценке развития ПЖСН и смертности пациентов с ХТЛГ [22,23].

Наряду с повышением Nt-proBNP у пациентов, страдающих ХТЛГ с нарушением функции ПЖ (фракция выброса $29 \pm 2\%$) и сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса $51 \pm 3\%$), наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей альфа, его растворимого рецептора 1 и 2, интерлейкина-6 и 10), увеличивается уровень С-реактивного белка, что отражает активацию иммунной системы, аналогично пациентам с ХСН с дисфункцией левого желудочка [24].

В последнее время активно изучается новый маркер повреждения миокарда — белок-переносчик жирных кислот, или кардиальный белок, связывающий свободные жирные кислоты. Это цитозольный белок с небольшой молекулярной массой 15 кДа, синтезирующийся в сердце — органе, где активно происходит метаболизм жирных кислот [25]. В исследовании Haltern G. было показано, что при остром инфаркте миокарда белок, связывающий свободные жирные кислоты в добавление к сердечному тропонину Т, в первые 4 часа после появления симптомов показал высокую чувствительность в диагностике этого заболевания, особенно у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST [26]. При ТЭЛА белок, связывающий свободные жирные кислоты, определенный при поступлении пациента в клинику, является сильным независимым предиктором смерти в ранние сроки и в течение 30 дней после ТЭЛА в противоположность Nt-proBNP и тропонину, которые показали не столь значительную предсказательную ценность [27]. H-FABP является перспективным ранним индикатором дисфункции ПЖ и повреждения миокарда и у больных ХТЛГ [28]. У больных с ХТЛГ высокий уровень H-FABP наряду с таким гемодинамическим показателем, как среднее давление в правом предсердии, ассоциировался с неблагоприятным исходом заболевания [29]. Остается открытым вопрос о влиянии лечения на уровень H-FABP, неизвестны также количественные показатели белка при различной степени тяжести заболевания.

Лечение ХТЛГ

При лечении ХТЛГ применяется как медикаментозная терапия, так и хирургические методы лечения. Методом выбора при лечении больных ХТЛГ является тромбэндартерэктомия (ТЭЭ) из ЛА. Эта операция впервые была выполнена в 1956 г. [30]. Большой вклад в разработку хирургического лечения ХТЛГ в России внесла клиника академика В.С. Савельева. Показаниями к ТЭЭ,

по данным В.С. Савельева, являются повышение давления в стволе ЛА до 50-95 мм рт.ст., наличие проксимального характера поражения легочного сосудистого русла, продолжительность заболевания не более 3 лет от момента эмболии [31]. По данным других авторов, показаниями к ТЭЭ служит наличие организованных тромбов в главных, долевыми и/или проксимальном отделе сегментарных ЛА, ЛСС более 300 дин/с/см⁻⁵; ухудшение гемодинамических параметров, пропорциональное нарушению перфузии ЛА; отсутствие значимых сопутствующих заболеваний, которые могли бы стать противопоказанием к операции [10,32,33]. После хирургического лечения у пациентов наблюдается улучшение ФК ХСН по Нью-Йоркской классификации, уменьшается одышка, увеличивается продолжительность жизни [34,35]. Противопоказанием к проведению ТЭЭ является недостаточность левого желудочка [36]. Выраженная правожелудочковая сердечная недостаточность ПЖСН, пожилой возраст больных увеличивают периоперационную летальность, однако не исключают возможность проведения ТЭЭ [37]. Увеличение уровня смертности, а также формирование резидуальной послеоперационной ЛГ, когда ЛСС после ТЭЭ составляет более 500 дин/с/см⁻⁵, чаще наблюдается у пациентов с ЛСС до операции более 1000 дин/с/см⁻⁵. Уровень летальности после операции ТЭЭ ранее составлял 17-23%, однако совершенствование хирургической техники, накопленный опыт, мультидисциплинарный подход к больным, привлечение к лечебному процессу кардиологов, пульмонологов и других специалистов позволили снизить летальность в центрах, специализирующихся на лечении больных ХТЛГ, до 4-7% [38,32].

Несмотря на успехи хирургического лечения ХТЛГ, в настоящее время около 50% пациентов, имеющих симптомы ЛГ, лечатся только медикаментозно. Это связано с поражением дистального русла ЛА, а также с сопутствующими заболеваниями [11,32,39]. Кроме того, у 10% пациентов ЛГ сохраняется после ТЭЭ, что связано с вовлечением дистального легочного сосудистого русла [11,32]. Таким образом, медикаментозная терапия при ХТЛГ должна применяться при наличии противопоказаний к хирургическому лечению до оперативного лечения с целью улучшения гемодинамики и после операции в случае сохранения повышенного давления в ЛА или рецидива ЛГ после ТЭЭ [40].

Всем пациентам с ХТЛГ показана длительная антикоагулянтная терапия (обычно применяются антагонисты витамина К) с целью предотвращения рецидива ТЭЛА и тромбообразования в легочных артериях, артериолах и микроциркуляторном русле [41]. По данным Е. Мауег и соавт., антикоагулянтная терапия должна назначаться сразу после установления диагноза и продолжаться в течение всей жизни пациента [42] вне зависимости, есть у больного тромбофилические состояния или нет [43]. Целевые значения МНО при терапии варфарином должны находиться в терапевтическом диапазоне от 2 до 3. В случае, когда варфарин противопоказан или оказался неэффективен в профилактике тромбозов, возможно назначение низкомолекулярных гепаринов или ин-

гибатора фактора Ха (фондапаринукс) [44]. При развитии ПЖСН больным ХТЛГ показано лечение диуретиками. В случае гипоксемии, способствующей легочной вазоконстрикции, рекомендовано применение оксигенотерапии. Вдыхание кислорода должно проводиться с целью поддержания насыщения крови кислородом более 90%. Пациентам необходимо проводить вакцинацию от гриппа, избегать тяжелых физических нагрузок [44]. Женщинам детородного возраста не рекомендована беременность, поскольку было показано, что длительно протекающие тяжелые легочные сосудистые заболевания приводят к материнской смертности в 30-50% случаев [45]. В связи с повышением риска венозного тромбоемболизма женщинам не рекомендован прием эстроген-содержащих препаратов [46].

Учитывая схожие изменения в дистальных ЛА у больных ХТЛГ и ИЛАГ, а также некоторые общие механизмы патогенеза этих патологических состояний, у больных ХТЛГ начинают применяться группы препаратов, используемые для лечения ИЛАГ: антагонисты рецепторов эндотелина-1, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и простаноиды [33, 40, 44]. Пока исследования этих препаратов при ХТЛГ немногочисленны, большинство исследований не были рандомизированными, не контролировались плацебо и включали в себя небольшое количество пациентов с неоперабельной или резидуальной ЛГ [46-48]. В исследовании BENEFIT (Bosentan Effects in Inoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension), включавшем 157 пациентов ХТЛГ, было показано, что у пациентов, принимавших бозентан (неселективный антагонист рецепторов эндотелина-1) в течение 4 месяцев, по сравнению с группой плацебо отмечалось улучшение гемодинамических показателей (снижалось ЛСС, увеличивался сердечный индекс (СИ)). Также на фоне терапии бозентаном отмечалось снижение уровня BNP, что, возможно, было связано с уменьшением нагрузки на ПЖ [49]. Антагонисты рецепторов эндотелина-1, блокируя рецепторы на поверхности гладкомышечных клеток, способствуют вазодилатации, уменьшению пролиферации гладкомышечных клеток. При ЛГ бозентан применяется в начальной дозе 62,5 мг 2 раза в день с последующим увеличением дозы до 125 мг 2 раза в день. Клинические исследования проходят новые селективные антагонисты рецепторов эндотелина-1 ситаксентан, амбризентан и другие. В России бозентан зарегистрирован для лечения ИЛАГ, однако из-за высокой стоимости практически недоступен для лечения пациентов.

Эффекты ингибитора фосфодиэстеразы-5 — силденафила — связаны с накоплением внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к вазодилатации посредством увеличения высвобождения оксида азота. Препарат также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и агрегацию тромбоцитов [50]. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, включавшего всего 19 пациентов ХТЛГ, применение силденафила в течение года у неоперабельных больных ХТЛГ приводило к увеличению переносимости физической нагрузки (по тесту 6-ми-

нутной ходьбы), уменьшению выраженности одышки (по шкале Борга), ЛСС и содержания VNP в крови [51]. При легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) силденафил изучен у большого числа пациентов (278 больных ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани и врожденными системно-легочными шунтами). У этой группы пациентов силденафил показал свою эффективность по сравнению с плацебо. Так, у пациентов, принимающих силденафил перорально в дозе 20, 40, 80 мг в течение 12 нед, увеличивалась дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, соответственно, на 45, 46 и 50 м ($p < 0,001$ для всех сравнений), также уменьшалось среднее давление в ЛА, улучшался ФК ЛГ [52]. Управлением по контролю качества продуктов и лекарств (США) для пациентов с ЛАГ одобрена доза 20 мг, которую назначают перорально 3 раза в день. В России силденафил как препарат для лечения ЛАГ не зарегистрирован.

В настоящее время для лечения ЛАГ применяют эпопростенол, илопрост и трепростинил. Эпопростенол (простагландин I_2) является синтетической солью простаглицина. В связи с тем, что при комнатной температуре эпопростенол стабилен в течение 8 ч, препарат вводится в виде внутривенной инфузии с помощью помпы и постоянных катетеров. Простаглицин, синтезирующийся преимущественно эндотелиальными клетками, является мощным эндогенным вазодилататором. Кроме того, было показано его антиагрегационное, цитопротективное и антипролиферативное действие [53]. Отмечены также позитивные изменения гемодинамики, прямое инотропное действие на сердце. В исследовании Nagaya N. и соавт. 21-му больному ХТЛГ (III-IV ФК ХСН, ЛСС более $1200 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$, в течение в среднем 46 дней перед ТЭЭ в/в вводили эпопростенол. После лечения отмечалось улучшение гемодинамических показателей: уменьшалось ЛСС, увеличивался СИ. Выявленные изменения ассоциировались со снижением концентрации Nt-proBNP, что может являться отражением улучшения функции ПЖ [54]. Аналогичные положительные эффекты были отмечены при лечении пациентов ХТЛГ трепростинилом, аналогом эпопростенола, вводимым подкожно в течение года [55]. Результаты исследований стабильного аналога простаглицина илопроста, более сильного вазодилататора, чем эпопростенол, у пациентов ХТЛГ противоречивы. В исследовании Krug S. и соавт. на небольшой популяции пациентов ХТЛГ (20 человек) было выявлено, что показатели центральной гемодинамики до и через 20 мин после вдыхания 5 мг илопроста через небулайзер достоверно улучшаются [56]. В другом исследовании, включавшем 10 больных, илопрост, вводимый непосредственно перед операцией в дозе 33 мкг, не влиял на центральную гемодинамику, однако при ингаляции препарата после операции среднее давление в ЛА и ЛСС значительно снижалось [57]. Ингаляционный илопрост разрешен к применению во многих странах мира с целью лечения ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани и неоперабельной ХТЛГ III-IV ФК. С июня 2010 года препарат разрешен к применению в РФ.

Заключение

Важно, что медикаментозная терапия, применяющаяся при ХТЛГ, не должна задерживать проведение хирургического лечения (ТЭЭ), являющегося пока наиболее эффективным [58]. При ХТЛГ фармакологические агенты (бозентан, аналоги простаглицина, антагонисты ре-

цепторов фосфодиэстеразы-5 должны быть «мостом» для проведения ТЭЭ из ЛА [33]. Для точного определения эффективности этих современных препаратов при ХТЛГ необходимо дальнейшее проведение крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований.

Литература

- Magidson O., Jabson G. Thrombosis of the main pulmonary arteries. *Br Heart J* 1955; 17: 207-218
- Gibbon JH. Jr., Hopkinson M., Churchill E.D. Changes in the circulation produced by gradual occlusion of the pulmonary artery. *J Clin Invest* 1932; 11(3):543-553
- Dentali F., Donadini M., Gianni M. et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009; 124(3):256-258
- Savelev V.S., editor. *Phlebology. Guide for Physicians. M.: Meditsina; 2001. Russian (Савельев В.С., редактор. Флебология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2001)*
- Fedullo P.F., Auger W.R., Channick R.N. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 1995; 16:353-374
- Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Longterm Follow-up of Patients with Pulmonary Thromboembolism. *Chest* 1982; 81:151-158
- Grifoni S., Olivetto I., Cecchini P. et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101(24):2817-22
- Tunari N., Gibbs S.J., 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
- Galiè N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30:2493-2537
- Torbicki A. Pulmonary thromboembolic disease. Clinical management of acute and chronic disease. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(7):832-849
- Dartevelle P., Fadel E., Musso S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23:637-648
- Wolf M., Boyer-Neumann C., Parent F. et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15:395-399
- Arnoni R.T., Jatene F.B., Bernardo W.M. et al. Medial hypertrophy in patients with pulmonary embolism: anatomopathological study. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(6):660-666
- Roytberg G.E., Strutyanskiy A.V. Internal medicine. Circulatory system. M.: Binom; 2003. Russian (Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М.: Бином; 2003).
- Galiè N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-237
- Bauer M., Wilkens H., Langer F. et al. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105: 1034-1036
- Humbert M., Morrell N.W., Archer S.L. et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:13-24
- Reesink H.J., Meijer R.C., Lutter R. et al. Hemodynamic and Clinical Correlates of Endothelin-1 in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J* 2006; 70: 1058-1063
- Dentali F., Donadini M., Gianni M. Brain natriuretic peptide as a preclinical marker of chronic pulmonary hypertension in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2009; 4(2): 123-128
- Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K. et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87:1402-1412
- Fijalkowska A., Kurzyńska M., Torbicki A. et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129(5):1313-1321
- Donadini M., Dentali F., Ageno W. Brain natriuretic peptide and preclinical chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Intern Emerg Med* 2009; 4:441-442
- Reesink H.J., Tulevski I.I., Marcus J.T. et al. Brain natriuretic peptide as noninvasive marker of the severity of right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(2):537-43
- Von Haehling S., von Bardeleben R.S., Kramm T. et al. Inflammation in right ventricular dysfunction due to thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2010; 144(2):206-11.
- Pelsters M.M., Hermens W.T., Glatz J.F. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clinica Chimica Acta* 2005; 352:15-35
- Haltern G., Peiniger S., Bufe A. et al. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105(1):1-9
- Puls M., Dellas C., Lankeit M. et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007; 28:224-229
- Orfanos S.E., Zakynthinos S. Heart biomarkers as prognostic tools for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a step forward by the fatty acid-binding protein. *Eur Respir J* 2008; 31:915-917
- Lankeit M., Dellas C., Panzenbock A. et al. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31:1024-1029
- Hollister L., Cull V. The syndrome of chronic thrombosis of the major pulmonary arteries. *American Journal of Medicine* 1956; 21:312-320
- Savelev V.S., Yablokov E.G., Kirienko A.I. Massive pulmonary thromboembolism. M: Meditsina; 1990. Russian (Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Массивная тромбоэмболия легочной артерии. М: Медицина; 1990)
- Keogh A., Mayer E., Benza R. et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S67-S77
- Wittne L.M., Auger W.R. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010; 12(2):131-141
- Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs S.R. et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 177:1122-1127
- Corsico A.G., D'Armini A.M., Cerveri I. et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:419-424
- Ono F., Nagaya N., Okumura H. et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003; 123(5):1583-1588
- Lapina T.V., Vishnevskii A.A. Methods of treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2007; 4:58-61. Russian (Лапина Т.В., Вишневецкий А.А. Методы лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2007; 4:58-61)
- Jamieson S., Kapelanski D., Sakakibara N. et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1457-1464
- Bresser P., Pepke-Zaba J., Jais X. et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:594-600
- Galiè N., Palazzini M., Leci E., Manes A. Current Therapeutic Approaches to Pulmonary Arterial Hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(6):708-724
- Bonderman D., Jakowitsch J., Adlbrecht C. et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 93:512-516
- Mayer E., Kramm T., Dahm M. et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Acta Chirurgica Austriaca* 1999; 31:308-331
- Auger W.R., Fedullo P.F. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Sem Resp Crit Care Med*. 2009; 30:471-483
- Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24:761-781
- Reichenberger F., Voswinkel R., Enke B. et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2007; 30:922-927
- Hughes R.J., Jais X., Bonderman D. et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Resp J* 2006; 28:138-143
- Cabrol S., Souza R., Jais X. et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic disease. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:357-362
- Reesink H.J., Surie S., Kloek J.J. et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(1):85-91
- Jais X., D'Armini A., Jansa P. et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:2127-2134
- Wharton J., Strange J.W., Moller G.M. et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:105-113
- Suntharalingam J., Treacy C., Doughty N. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134:229-236
- Badesch D.B., Hill N.S., Burgess G. et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34:2417-2422
- Jones D.A., Benjamin C.W., Linseman D.A. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995; 48:890-896
- Nagaya N., Sasaki N., Ando M. et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123:338-343
- Skoro-Sajer N., Bonderman D., Wiesbauer F. et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007; 5:483-489
- Krug S., Hammerschmidt S., Pankau H. et al. Acute improved hemodynamics following inhaled iloprost in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2008; 76:154-159
- Kramm T., Eberle B., Krummenauer F. et al. Inhaled iloprost in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: effects before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(3):711-718
- Kerr K.M., Rubin L.J. Epoprostenol therapy as a bridge to pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123:319-320

Поступила 06.09.2010
Принята в печать 08.12.2010