

# Патогенез и патоморфология хронической постэмболической легочной гипертензии

☞ А.А. Клименко<sup>1</sup>, А.П. Ракша<sup>2</sup>, Н.А. Демидова<sup>1</sup>, Н.А. Шостака<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова  
Лечебного факультета Российского национального исследовательского  
медицинского университета им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Кафедра патологической анатомии Лечебного факультета Российского  
национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Представлено описание клинического случая хронической постэмболической легочной гипертензии (ХПЛГ) после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии у пациента молодого возраста с врожденной тромбофилией. Показано тяжелое прогрессирующее течение заболевания, закончившегося летальным исходом. Обсуждаются вопросы патогенеза и патоморфологическая картина ХПЛГ.

**Ключевые слова:** хроническая постэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, врожденная тромбофилия.

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЛГ) — патологическое состояние, вызванное хронической окклюзией или стенозом легочного артериального русла после тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА), приводящее к развитию хронического легочного сердца. Считается, что ХПЛГ является редким исходом ТЭЛА. Однако, учитывая то, что легочная эмболия частое заболевание (ежегодно регистрируют 35–40 случаев на 100 000 человек), ХПЛГ как отдаленное осложнение ТЭЛА является актуальной проблемой медицины. По данным F. Dentali et al., ХПЛГ, диагностированная при наличии дефектов перфузии при скинтиграфии легких и повышении систолического давления в легочной артерии (СДЛА) более 40 мм рт. ст. в покое при доплер-эхокардиографии (ДЭхоКГ), развивается у 8,8% пациентов. Наиболее часто больные ХПЛГ жалуются на одышку, слабость, головокружение, боли в грудной клетке. При значительном повышении дав-

ления в легочной артерии (ЛА) появляется кашель, кровохарканье, цианоз кожных покровов. У многих пациентов с ХПЛГ, доказанной с помощью ангиографии или скинтиграфии легких, в анамнезе не было указаний на перенесенную ранее ТЭЛА. По данным M. Riedel et al., из 76 пациентов с ХПЛГ 17% больных не отмечали внезапно возникшей одышки, более в грудной клетке, кровохарканья, не страдали пневмонией или плевритом. Основной жалобой больных при таком течении болезни была постепенно нарастающая одышка. Трудности ранней диагностики ХПЛГ из-за неспецифических симптомов, поздние проявления болезни после бессимптомного периода, в течение которого изменения в сосудистой сети легких становятся необратимыми, являются причинами высокой смертности от ХПЛГ. Так, при персистирующей окклюзии легочного ствола и его главных ветвей продолжительность жизни пациентов не превышает 3–4 лет.

Потенциальными факторами риска развития ХПЛГ являются рецидивирующий и

**Контактная информация:** Демидова Наталья Александровна, ntverdova@yandex.ru

идиопатический характер эмболии, большой перфузионный дефицит, молодой возраст пациентов. Важную роль также играют нарушения гемостаза и фибринолиза. Вероятность развития ХПЛГ увеличивается при повышении уровня фактора VIII в крови, наличии волчаночного антикоагулянта и повышенных титров антифосфолипидных антител, а также гетерозиготной мутации в гене фактора V Лейдена. К развитию ХПЛГ после перенесенной ТЭЛА также могут приводить различные аномалии структуры фибрина. Влияние гипергомоцистеинемии, дефицита антитромбина, протеинов С и S на формирование ХПЛГ нуждается в дальнейшем изучении.

Патоморфологическим субстратом ХПЛГ являются тромбоэмболы, не подвергшиеся лизису, которые вызывают obstruction артерий малого круга кровообращения (МКК) различной степени выраженности, но чаще в случае поражения более 40% сосудистого русла. По мнению В.С. Савельева и соавт., заболевание наиболее часто развивается у пациентов с поражением ЛА крупного калибра, у которых эмболия своевременно не диагностировалась и активное лечение ее не проводилось. У некоторых больных попавшие в легочное артериальное русло эмболы превращаются в организованные сгустки. При ХПЛГ происходит ремоделирование как крупных, так и мелких ЛА. В интима ствола и в ветвях ЛА обнаруживается склероз с образованием атеросклеротических бляшек, часто суживающих просвет. Интима при этом имеет несколько эластических мембран (ЭМ), придающих ей слоистое строение. Сосудистая стенка утолщается также вследствие гипертрофии мышечных элементов, которые раздвигают эластические волокна, а коллагеновые волокна при этом утолщаются и подвергаются гиалинозу. Для длительного течения ХПЛГ наиболее характерна умеренная дилатация артериол и мелких артерий с пролиферацией и склерозом интимы, истончением меди и разволокнением ЭМ. В литературе имеются дан-

ные о генерализованной дилатации сосудов, появлении множества анастомозов и плексиформных образований, а у больных с давлением в легочном стволе более 100 мм рт. ст. выявляются признаки некротизирующего артериита. Также имеет место фиброз капилляров, их перекалибровка и наличие ЭМ. Считается, что эти изменения в сочетании с фиброзом мышечной оболочки артерий и вен (миоэластофиброз) характерны для фазы сосудистой декомпенсации гипертензии МКК. В межальвеолярных перегородках и в просветах альвеол при ХПЛГ наблюдается разрастание соединительной ткани. Наряду с редукцией сосудистого русла, связанной с уменьшением просвета и, в последующем, числа сосудов за счет прогрессирующей фиброзной трансформации легочной ткани, результаты последних исследований свидетельствуют в пользу механизма развития, связанного с нарушением функциональной активности эндотелия, как и при идиопатической легочной гипертензии (ИЛАГ). Эндотелиальная дисфункция заключается в первую очередь в истощении медиаторов вазодилатации, прежде всего оксида азота, и повышении продукции факторов вазоконстрикции, коагуляции и фибриногенеза. В эндотелиальных клетках увеличивается продукция эндотелина-1, стимулирующего пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также фибробластов и клеток эпителия дыхательных путей. Перестройка сосудистого русла легких с изменением функциональной активности эндотелиальных клеток считается одним из ключевых механизмов новообразования сосудов. Вследствие снижения перфузии легких и уменьшения сердечного выброса развивается артериальная гипоксемия. Гипоксия способствует активации прокоагулянтного звена гемостаза путем подавления системы фибринолиза и усиления образования тканевого фактора роста в мононуклеарных фагоцитах и гладкомышечных клетках, что приводит к тромбозу. Фибрин и его продукты деградации, нахо-

дящиеся в альвеолярном и интерстициальном пространстве, местная продуктивная реакция тромбина способны потенцировать острое воспаление, усиливая адгезию воспалительных и иммунокомпетентных клеток и нарушая функцию сурфактанта, что приводит к потере легочной функции. Кроме того, фибрин стимулирует пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток. Фибробласты, в свою очередь, образуют агрегаты с фибрином, что активирует их пролиферацию и вызывает увеличение местного коллагенообразования. Постепенно формируется выраженная прекапиллярная гипертензия МКК. В литературе имеются данные, что степень повышения давления и легочного сосудистого сопротивления находится в соответствии с морфологической перестройкой легочных сосудов и касается в основном артериального русла. Смерть больных ХПЛГ наступает от сердечной недостаточности, развивающейся в фазу клинической декомпенсации прекапиллярной гипертензии МКК. Если ТЭЛА предшествуют заболевания легких и сердца, то выраженность повреждений миокарда более значительная, даже при небольшой степени окклюзии, так как повреждения кардиомиоцитов имели место уже в предэмболический период. Чрезмерная нагрузка на миокард правого желудочка (ПЖ) стимулирует сокращение, мощность которого оказывается всё же недостаточной для обеспечения деятельности сердечной мышцы, что приводит к необратимым контрактурным повреждениям кардиомиоцитов как ПЖ, так и левого желудочка (ЛЖ). От прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности часто умирают люди молодого и среднего возраста, не страдавшие до развития ТЭЛА никакими другими заболеваниями.

### Клиническое наблюдение

Больной Ш., 1970 г.р., в июне 2006 г. в возрасте 36 лет перенес тромбоз глубоких вен правой нижней конечности. Больной

находился на стационарном лечении в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, где проводилась гепаринотерапия с последующим назначением варфарина 5 мг/сут. Международное нормализованное отношение (МНО) больной контролировал на уровне 2–3. 6 октября 2006 г. появились боли распирающего характера в правой нижней конечности, ощущение нехватки воздуха при минимальной физической нагрузке, головокружение, боль в грудной клетке, кровохарканье. Пациент был госпитализирован в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, где при ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС) нижних конечностей с цветным доплеровским картированием выявлен окклюзивный тромб правой наружной подвздошной вены. При ангиопульмографии (АПГ) – тромбоэмболия правой и левой ЛА, индекс Миллера 31 балл. При рентгенографии органов грудной клетки – правосторонняя нижнедолевая инфарктная пневмония. Был поставлен диагноз: “Тромбоз глубоких вен правой нижней конечности. Окклюзивный тромб правой наружной подвздошной вены. Массивная ТЭЛА. Правосторонняя нижнедолевая инфарктная пневмония. Дыхательная недостаточность (ДН) II степени”. Проводилась тромболитическая терапия с последующим назначением гепарина, а затем варфарина, антибактериальная терапия с положительным клиническим эффектом – уменьшилась одышка, не беспокоили головокружение, боли в грудной клетке, кровохарканье, однако при сцинтиграфии легких от 18.10.2006 г. отмечались выраженные нарушения перфузии правого легкого по стволочному типу, левого – по субсегментарному типу. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости патологии не выявлено. После выписки больной чувствовал себя удовлетворительно, работал. Одышка появлялась при значительной физической нагрузке. В течение 1,5 лет после перенесенной ТЭЛА принимал варфарин под контролем МНО (2–3). Также больной

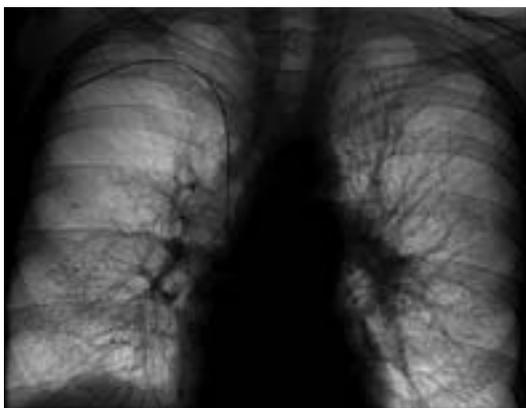


Рис. 1. Ангиопульмонография больного Ш.

в течение полугода после перенесенной ТЭЛА принимал верапамил 80 мг 3 раза в день, кардикет 20 мг 2 раза в день, детралекс 500 мг 2 раза в день. Больной не курил, периодически употреблял алкоголь. Состояние больного ухудшилось в середине сентября 2009 г., когда снизилась переносимость физической нагрузки: одышка, ранее беспокоившая больного при быстрой ходьбе, подъеме по лестнице на 5-й этаж, в течение месяца постепенно нарастала и сохранялась в состоянии покоя. Также появилась слабость, сухой кашель, стала повышаться температура тела до 38°C. 27.10.2009 г. больной был госпитализирован в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова с подозрением на ТЭЛА. При поступлении состояние больного тяжелое. Жалобы на сухой кашель, боль в грудной клетке слева при глубоком вдохе, одышку в покое. Отмечалась бледность кожных покровов, акроцианоз, температура тела 38,5°C, частота дыхания (ЧД) 28 в 1 мин, в легких выслушивалось жесткое дыхание, ослабленное с обеих сторон, хрипы не выслушивались. Тоны сердца были приглушены, ритм правильный, акцент II тона над ЛА. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 110 в 1 мин. Печень у края реберной дуги. Живот мягкий, безболезненный. При обследовании: в клиническом анализе крови – гемоглобин 150 г/л, эритроциты  $4,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоци-

ты  $16,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 8%, сегментоядерные 61%, СОЭ 6 мм/ч; насыщенные артериальной крови кислородом ( $Sp_{O_2}$ ) при дыхании атмосферным воздухом 86%. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм, вертикальное положение электрической оси сердца (ЭОС), ЧСС 140 в 1 мин, перегрузка миокарда ПЖ. Биохимический анализ крови, общий анализ мочи без отклонений от нормы. При УЗАС нижних конечностей – хорошая реканализация глубоких вен правой голени, подколенной, поверхностной бедренной, общей бедренной, глубокой бедренной вен. Наружная и общая подвздошные вены справа, нижняя полая вена – проходимы. Слева глубокие и подкожные вены проходимы на всем протяжении. При рентгенографии органов грудной клетки от 27.10.2009 г. отмечались признаки ТЭЛА правого и левого легких с явлениями инфарктной пневмонии в верхней и нижней доле справа и в язычковом сегменте слева. Легочный рисунок с обеих сторон усилен и обогащен. Корни расширены, малоструктурны, в латеральном синусе слева небольшое количество жидкости. При АПГ от 28.10.2006 г. – ТЭЛА обеих главных и всех долевого ЛА. Индекс Миллера 28–29 баллов (рис. 1).

При ДЭхоКГ от 28.10.2006 г. отмечалась дилатация правых камер сердца: правое предсердие (ПП)  $5,6 \times 4,5$  см, диаметр ПЖ 3,5 см. Левое предсердие (ЛП) 3,6 см, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ 3,4 см, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ 5,4 см. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ 56%. Недостаточность трикуспидального клапана II степени, СДЛА 48 мм рт. ст. Толщина стенки ПЖ 5 мм. Во время исследования отмечалось асинхронное сокращение межжелудочковой перегородки.

При компьютерной томографии органов грудной полости от 05.11.2009 г., выполненной по программе объемного сканирования с толщиной срезов 0,9 мм с внутривенным болюсным контрастным усилением омнипаком, выявлена тромбозия

правой верхнедолевой ЛА (полностью окклюзирует просвет), правой нижнедолевой ЛА и ее сегментарных ветвей, сегментарных ветвей правой среднедолевой артерии с частичной окклюзией, множественные инфаркты обоих легких, признаки перегрузки правых отделов сердца, левосторонний гидроторакс (120 см<sup>3</sup>) (рис. 2).

Был поставлен диагноз: “Рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии. ХПЛГ I степени. Двусторонняя полисегментарная инфарктная пневмония, тяжелое течение. ДН II степени. Хроническое легочное сердце, стадия субкомпенсации. Недостаточность кровообращения (НК) IIА стадии (III функциональный класс (ФК)). Посттромботическая болезнь вен правой нижней конечности”. Проводилось лечение гепарином, антибактериальная (цефотаксим 2 г 3 раза в день внутримышечно), кардиальная (изокет внутривенно капельно, верапамил внутривенно струйно), дезинтоксикационная терапия. В связи с сохраняющимися признаками инфарктной пневмонии больной был переведен в терапевтическое отделение, где продолжалось лечение антибиотиками (оксамп 1 г 4 раза в день внутримышечно, гентамицин), отхаркивающими препаратами (амброксол 30 мг 3 раза в день), диуретиками (фуросемид 40 мг/сут, верошпирон 100 мг/сут), был назначен варфарин 7,5 мг 1 раз в сутки (МНО от 18.11.2009 г. 1,63), дилтиазем 90 мг 2 раза в день. Состояние больного улучшилось – нормализовалась температура тела, перестали беспокоить боли в грудной клетке, однако сохранялись жалобы на одышку при малейшей физической нагрузке, слабость. Пройденная дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой, проведенном 20.11.2009 г., составила 400 м, одышка по шкале Борга после теста 6 баллов. При спирометрии патологии не выявлено. При точечной пульсоксиметрии среднее SpO<sub>2</sub> в покое 95%. На ЭКГ от 18.11.2009 г. вертикальное положение ЭОС, синусовый ритм, ЧСС 75 в 1 мин. Призна-

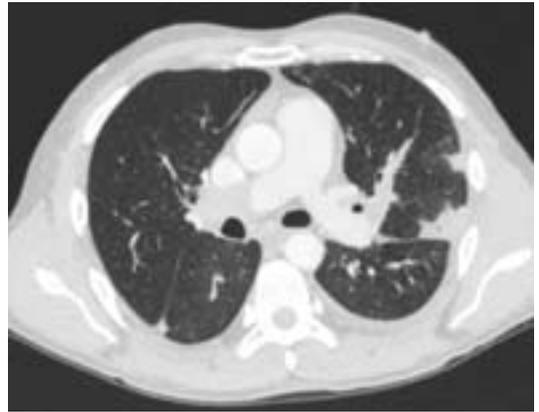


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной полости того же больного.

ки перегрузки миокарда ПЖ сохранялись (рис. 3).

При контрольной рентгенографии органов грудной клетки, выполненной перед выпиской (20.11.2009 г.), отмечалась положительная динамика, признаки инфарктной пневмонии регрессировали (рис. 4а).

При ЭхоКГ от 18.11.2009 г. динамики не отмечалось. При УЗИ брюшной полости, ЭГДС патология не выявлена. При выписке из стационара был рекомендован прием варфарина 7,5 мг 1 раз в сутки под контролем МНО, дилтиазем 90 мг 2 раза в день с последующим повышением дозы, верошпирон 25 мг 1 раз в день, гипотиазид 25 мг 1 раз в сутки через день.

Через 1 мес после выписки из стационара вновь усилилась одышка, снизилась переносимость физической нагрузки, беспокоил мучительный сухой кашель. При осмотре 30.12.2010 г.: кожный покров бледный; отеков нет; в легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, хрипы не выслушивались. ЧД 25 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Акцент II тона над ЛА. ЧСС 104 в 1 мин. Артериальное давление (АД) 110/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги. Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы 320 м. Одышка по шкале Борга после теста 7 баллов. При

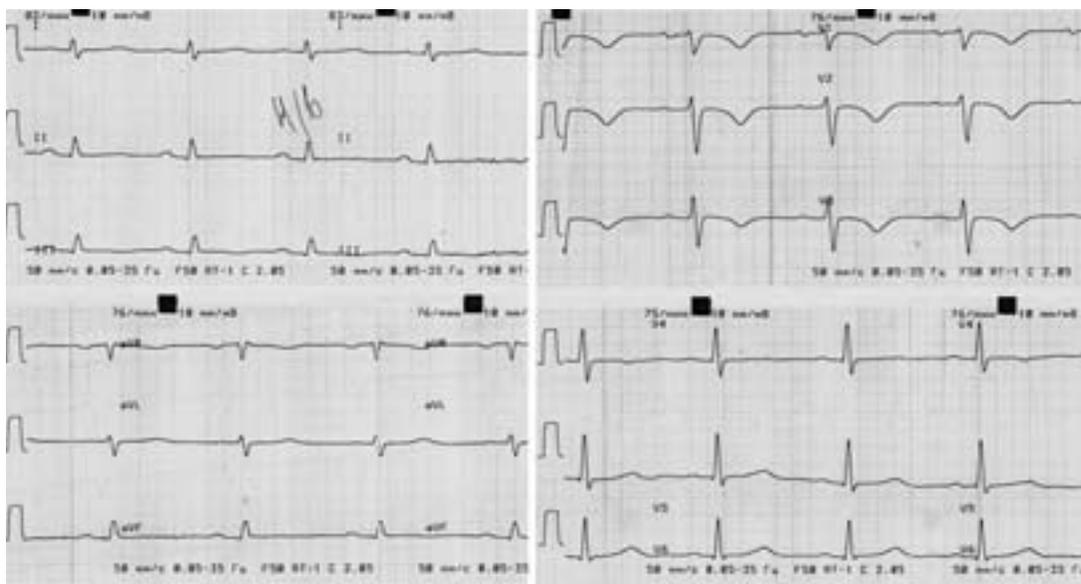


Рис. 3. ЭКГ того же больного.

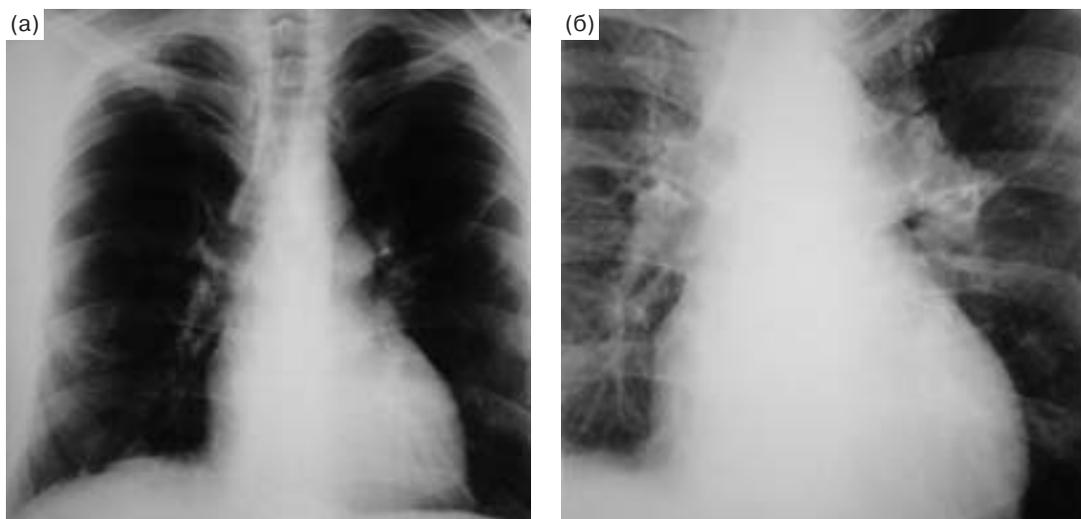


Рис. 4. Рентгенограммы органов грудной клетки того же больного от 20.11.2009 г. (а) и от 15.02.2010 г. (б).

ЭхоКГ от 30.12.2009 г.: размеры ПП  $4,9 \times 4,5$  см, ЛП  $3,5 \times 4,1$  см. По сравнению с ЭхоКГ от 28.10.2009 г. увеличились размеры ПЖ: КСР 3,3 см, КДР 5,2 см. КСР ЛЖ 1,9 см, КДР ЛЖ 3,3 см. ФВ ЛЖ 50%. Недостаточность трикуспидального клапана III степени. Градиент регургитации на три-

куспидальном клапане 60 мм рт. ст. Давление в ПП исходя из респираторного индекса нижней полой вены составляло 10–15 мм рт. ст. Таким образом, СДЛА составило 70–75 мм рт. ст. Отмечалось снижение ФВ ПЖ, измеренного по формуле R.A. Levine и T.C. Gibson, до 41%. Легочная

регургитация I степени. Толщина стенки ПЖ 5 мм. Толщина стенки ЛЖ 1,15 см. Наблюдалось асинхронное сокращение межжелудочковой перегородки, сепарация листков перикарда 4 мм. При обследовании на предмет врожденной тромбофилии выявлен полиморфизм ряда генов свертывающей системы крови: гетерозиготные варианты в генах протромбина, метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтетазы редуктазы, метионинсинтазы, коагуляционного фактора VII, тромбоцитарного гликопротеина 1B, гомозиготный вариант в гене интегрин  $\alpha_2$ . Уровень гомоцистеина составил 13,6 ммоль/л, что соответствовало легкой степени гипергомоцистеинемии. Антитела к фосфолипидам не выявлены, волчаночный антикоагулянт отрицательный.

Диагноз: “Врожденная тромбофилия: гетерозиготная мутация в генах протромбина, метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтетазы редуктазы, метионинсинтазы, коагуляционного фактора VII, тромбоцитарного гликопротеина 1b, гомозиготного варианта в гене интегрин  $\alpha_2$ . ХПЛГ, легочная гипертензия (ЛГ) II степени, III ФК. Хроническое легочное сердце, стадия субкомпенсации. НК ПА стадии (III ФК). Посттромботическая болезнь правой нижней конечности”.

Пациент продолжал прием варфарина 7,5 мг (достигнут уровень МНО 2–3), верошпирон 50 мг 1 раз в день, диувер 10 мг 2 раза в неделю, увеличена доза дилтиазема до 180 мг утром, 90 мг вечером, ангиовит 1 таблетка 2 раза в день.

Несмотря на проводимое лечение, состояние больного постепенно ухудшалось — беспокоила одышка при малейшей физической нагрузке, слабость, кашель с выделением светлой мокроты. При осмотре в амбулаторных условиях 15.02.2010 г. состояние средней тяжести. Кожный покров бледный. Отеков нет. В легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, там же выслушиваются единичные влажные мелкопузырчатые хрипы.

ЧД 25 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Систолический шум над мечевидным отростком. Акцент II тона над ЛА. ЧСС 100 в 1 мин. АД 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги. На ЭКГ от 15.02.2010 г. отрицательная динамика: ЭОС отклонена вправо, R-pulmonale во II, III отведениях, перегрузка правого желудочка — депрессия сегмента ST и отрицательные зубцы T в отведениях V1, V2, V3, III, aVF. При рентгенографии органов грудной клетки 15.02.2010 г. отмечалась значительная отрицательная динамика: легочный рисунок в прикорневых отделах усилен, в этих же областях наблюдалась умеренная инфильтрация. Значительно расширены корни легких, особенно левый, хвостовая часть последнего не выражена. Сердце расширено в поперечнике и вправо, и влево (жидкость?) (рис. 46).

При беседе с больным отмечалось сниженное настроение в виде тревоги, апатии, тягостного чувства подавленности. От госпитализации больной категорически отказался.

30.03.2010 г. пациент поступил в реанимационное отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова в тяжелом состоянии. Со слов родственников, за 1 мес до госпитализации пациента беспокоило ощущение нехватки воздуха, сухой кашель, отмечались признаки депрессивного расстройства — больной был раздражителен, агрессивен, безразличен к жизни, отказывался от приема лекарств, начал злоупотреблять алкоголем. При поступлении при проведении УЗАС нижних конечностей выявлялся тромбоз глубоких вен обеих конечностей. На ЭКГ отмечалась выраженная перегрузка правых отделов сердца. В связи с тяжелой ДН больному была проведена интубация трахеи, искусственная вентиляция легких. Начата антикоагулянтная, антибактериальная терапия, проводилась инфузия допамина с целью повышения АД (АД при поступлении 70/40 мм рт. ст.), однако через 6 ч после поступления больной скончался.

Клинический посмертный диагноз: “Тромбоз глубоких вен обеих нижних конечностей. Рецидивирующая ТЭЛА. Двусторонняя инфарктная нижнедолевая пневмония. ХПЛГ II степени. Хроническое легочное сердце, декомпенсация”. На вскрытии клинический диагноз был подтвержден. Выявлен тромбоз глубоких вен голени, рецидивирующая ТЭЛА легочного ствола, долевых и сегментарных ЛА, геморрагические инфаркты легких различной степени давности, инфарктная пневмония, отек легких, отек головного мозга. Также отмечался диффузный кардиосклероз, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий II степени (стеноз до 40%).

В микропрепаратах легких больного определялась перекалибровка ветвей ЛА в виде изменения их просвета за счет неравномерного утолщения сосудистой стенки в связи с гипертрофией продольно расположенных мышечных волокон (рис. 5а см. на цветной вкладке на с. 94), а также утолщения коллагеновых волокон с частичным глинозом (рис. 5б см. на цветной вкладке на с. 94). Отмечалось выраженное полнокровие микроциркуляторного русла, гипертрофия стенок мелких артерий и вен с мультипликацией ЭМ, фиброзом мышечной оболочки (рис. 5в см. на цветной вкладке на с. 94), что расценивается как миоэластофиброз, характерный для фазы сосудистой декомпенсации при гипертензии микроциркуляторного русла. В межальвеолярных перегородках выявлено разрастание соединительной ткани как признак пневмосклероза (рис. 5г см. на цветной вкладке на с. 94). В легочных венах обнаружено разрастание субинтимального слоя с очаговым утолщением интимы. Мышечный слой вен истончен, ЭМ фрагментирована, имеет глубокие западения, в которых участвуют все слои стенки, что свидетельствует не о тоническом ее сокращении, а о пассивной перекалибровке сосудов в условиях редукции кровотока по легочным венам. В просветах ветвей ЛА при микроскопическом исследовании обнаружены пристеночные тром-

бы с явлениями организации, значительно суживающие просвет сосудов (рис. 5д см. на цветной вкладке на с. 94), как исход предшествовавшей тромбоэмболии, а также тромбозы с признаками асептического лизиса, имеющие давность не более 1–2 сут, как признак рецидивирующей тромбоэмболии (рис. 5е см. на цветной вкладке на с. 94). При исследовании миокарда выявлен отек его стромы, полнокровие микроциркуляторного русла (мелкоочаговый кардиосклероз) и очаговые повреждения кардиомиоцитов (рис. 5ж см. на цветной вкладке на с. 94).

При поляризационном микроскопировании и гистохимической окраске миокарда выявлены очаговые повреждения кардиомиоцитов в виде контрактурных повреждений I степени (усиление анизотропии А-дисков без укорочения Т-дисков), II степени (усиление анизотропии и сближение А-дисков, укорочение Т-дисков) и III степени (наличие анизотропных конгломератов) при наличии очагов глыбчатого распада миофибрилл (исчезновение поперечной исчерченности, множественные глыбки анизотропной субстанции). При сравнительной характеристике структурных изменений миокарда ЛЖ и ПЖ выявлено, что множественные контрактурные повреждения I–II степени преимущественно представлены в стенке ПЖ, а очаговые необратимые повреждения кардиомиоцитов (контрактуры III степени и глыбчатый распад миофибрилл) более выражены в стенке ЛЖ (рис. 5з см. на цветной вкладке на с. 94), при этом наиболее часто поврежденные кардиомиоциты располагались вокруг мелких артерий на фоне периваскулярного отека. Большая площадь повреждения миокарда ПЖ является следствием увеличения давления в МКК и отражает острый характер окклюзии легочных сосудов при рецидивирующей тромбоэмболии. Преобладание необратимых повреждений в левых отделах сердца связано с системными альтернативными воздействиями (гипоксемия и гиперкатехоламинемия).

## Обсуждение

Представленный клинический пример демонстрирует тяжелое прогрессирующее течение ХПЛГ у молодого пациента с врожденной тромбофилией. Причины формирования ХПЛГ у больного связаны с большим объемом поражения легочного сосудистого русла (тромбоэмболия правой и левой главных ЛА, индекс Миллера 31 балл), недостаточной эффективностью тромболитической терапии (при скинтиграфии легких, выполненной через 10 дней после введения стрептокиназы, отмечались выраженные нарушения перфузии правого легкого по стволу и типу, левого — по субсегментарному типу). Большую роль в прогрессировании ЛГ сыграла рецидивирующая ТЭЛА. В свою очередь, рецидивирующий тромбоз глубоких вен и ТЭЛА, возможно, явились следствием сочетанной тромбофилии.

У пациента были выявлены гетерозиготные мутации в генах протромбина, метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтазы, редуктазы, метионинсинтазы, коагуляционного фактора VII, тромбоцитарного гликопротеина 1b, гомозиготного варианта в гене интегрин  $\alpha_2$ . По данным литературы, определение мутаций в гене протромбина и наличие фактора V Лейдена повышает риск рецидивирующего тромбоза глубоких вен и ТЭЛА. Различные варианты врожденной тромбофилии встречаются нечасто, однако при их наличии, особенно в сочетании с другими факторами риска тромбоза глубоких вен (длительный постельный режим, онкологические заболевания, выраженная сократительная дисфункция миокарда, сдавление вен гамартомой, опухолью и др.), вероятность возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) резко увеличивается. Рекомендовано проводить обследование на наличие тромбофилии у молодых больных, в случаях, когда не установлены факторы, непосредственно спровоцировавшие тромбоз, при возникновении ВТЭ на фоне приема пероральных

контрацептивов, гормональной заместительной терапии или беременности, при рецидивирующих тромбозах. Своевременное тщательное гемостазиологическое обследование больных на предмет тромбофилии необходимо для определения продолжительности антикоагулянтной терапии после первого эпизода ВТЭ. Так, при первом эпизоде ВТЭ и наличии тромбофилий (дефицит антитромбина или протеинов C, S, мутация фактора V Лейдена, мутация гена протромбина 20210, высокий уровень фактора VIII — более 90% от нормального) лечение антикоагулянтами должно продолжаться не менее 6–12 мес, желателно пожизненно. Пожизненное назначение пероральных антикоагулянтов рекомендовано пациентам с несколькими эпизодами ВТЭ. В рассматриваемом клиническом случае анализ на определение наследственной предрасположенности к тромбозам у пациента был проведен только после второго эпизода ВТЭ, когда уже сформировалась ХПЛГ, хотя показания к его выполнению (молодой возраст, идиопатический характер тромбоза) имелись еще при первом эпизоде ТЭЛА.

Следует обратить внимание на факт появления признаков ЛГ после бессимптомного периода, продолжавшегося в течение 2 лет. В этот период больного беспокоила одышка при значительной физической нагрузке, которой пациент не придавал значения и не наблюдался у врачей. Манифестация клинических симптомов произошла после рецидива ТЭЛА, когда в течение месяца снизилась переносимость физической нагрузки, и перед поступлением в стационар одышка сохранялась в состоянии покоя. Позже появились жалобы, указывающие на развитие инфарктной пневмонии (кашель, повышение температуры тела до 38°C, боль в грудной клетке слева при глубоком вдохе). По данным литературы, появление одышки после бессимптомного периода, иногда длящегося годами, может быть связано не только с рецидивирующей ТЭЛА, но и с развитием локального тром-

боза, а также с изменениями в легочном артериальном русле, подобными таковым при ИЛАГ. В рассматриваемом клиническом примере при анализе микропрепаратов легочной ткани наряду с явлениями острой эмболии ЛА отмечалась гипертрофия стенок мелких артерий и артериол с расширением просвета сосудов, пролиферация и склероз интимы, редукция капиллярного русла легких, выявлялись организованные тромбы в просвете ЛА, что свидетельствует о длительном течении болезни. Единственным способом предотвратить ХПЛГ или минимизировать отдаленные гемодинамические последствия ТЭЛА служит адекватное восстановление проходимости легочного артериального русла в остром периоде заболевания. Пациентам с высоким риском, поступающим в стационар в состоянии шока или стойкой артериальной гипотензии, когда вероятность летального исхода в течение 30 сут после ТЭЛА превышает 15%, показано проведение тромболитической терапии. Тромболитическую терапию можно также использовать у больных с нормальным АД при высокой степени ЛГ (СДЛА  $\geq 50$  мм рт. ст.) и наличии признаков дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ или результатам компьютерной томографии. Дополнительным аргументом в пользу введения тромболитика могут служить признаки повреждения ПЖ (повышенный уровень тропонина Т или I). Тромболитическая терапия наиболее эффективна в первые 48 ч после развития ТЭЛА, однако она может быть успешной и у тех больных, у которых первые симптомы ТЭЛА появились за 6–14 дней до установления диагноза. В представленном клиническом примере пациенту была проведена тромболитическая терапия в 1-е сутки после появления одышки, болей в грудной клетке, кровохарканья, однако эффективность реперфузионной терапии, несмотря на уменьшение одышки, была недостаточной согласно данным сцинтиграфии. Отсутствие эффекта после проведения тромболитической терапии (сохранение дисфункции ПЖ и ге-

модинамическая нестабильность) наблюдается у 8% больных с массивной ТЭЛА.

Наличие организованных тромбов в главных, долевых и/или проксимальном отделе сегментарных ЛА, легочное сосудистое сопротивление более  $300 \text{ дин/с/см}^{-5}$ , ухудшение гемодинамических параметров, пропорциональное нарушению перфузии ЛА, отсутствие значимых сопутствующих заболеваний служат показанием к хирургическому лечению ХПЛГ. Тромбэндартерэктомия (ТЭЭ) из ЛА является методом выбора при лечении больных с этой тяжелой патологией. Пожилой возраст больных, выраженная правожелудочковая сердечная недостаточность увеличивают периоперационную летальность, однако не исключают возможность проведения ТЭЭ. В настоящее время уровень смертности в центрах, специализирующихся на лечении больных ХПЛГ, снизился и составляет 4–7%. За рубежом около 50% пациентов, имеющих симптомы ЛГ, лечат только медикаментозно из-за наличия у них поражения дистального русла ЛА и сопутствующих заболеваний. В РФ, учитывая малое количество центров, специализирующихся на обследовании и лечении больных ХПЛГ, оперативное лечение этой патологии проводится редко. При этом до конца не разработана медикаментозная терапия ХПЛГ, нет единых алгоритмов лечения. Не вызывает сомнения необходимость длительной антикоагулянтной терапии (обычно применяются антагонисты витамина К) с целью предотвращения рецидива ТЭЛА и тромбообразования в ЛА, артериолах и микроциркуляторном русле.

Учитывая схожие изменения в дистальных ЛА у больных ХПЛГ и ИЛАГ, а также некоторые общие механизмы патогенеза этих патологических состояний, у больных ХПЛГ исследуется эффективность препаратов, уже применяемых для лечения ИЛАГ: антагонистов рецепторов эндотелина-1 (бозентан), ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил) и простаноидов (эпопростенол, илопрост и трепростинил). Проведенные до настоящего времени ис-

следования по изучению использования этих лекарственных средств при ХПЛГ немногочисленны и включают небольшое количество пациентов с неоперабельной или резидуальной ЛГ.

В представленном клиническом случае единственным эффективным методом лечения могла быть ТЭА из ЛА. Проводимая антикоагулянтная терапия оказалась неэффективной в плане профилактики фатальной рецидивирующей ТЭЛА, послужившей причиной смерти больного. Лечение антагонистами медленных кальциевых каналов не предотвратило прогрессирования ЛГ.

Тяжелое течение болезни, высокие показатели смертности больных ХПЛГ обуславливают значимость обязательной оценки риска ВТЭ у всех госпитализированных больных с ТЭЛА, необходимость раннего выявления ЛГ у больных, перенесших ТЭЛА, и наблюдения этих пациентов в динамике.

### Рекомендуемая литература

*Карнова В.В.* Патологическая анатомия миокарда и вопросы патогенеза сердечно-сосудистой недостаточности при тромбоэмболии легочных артерий : дис. ... докт. мед. наук. М., 1998. 388 с.

Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. 2010. Т. 4. № 2. С. 1–37.

*Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И.* Флебология : рук. для врачей / Под ред. В.С. Савельева. М.: Медицина, 2001. С. 321.

*Task F.M., Galie N., Hoepfer M.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. V. 30. P. 2493–2537.

*Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 637–648.

*Dixon J.E., King M.A.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Engl. J. Med. 2001. V. 1. P. 344–644.

*Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al.* Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. 2004. V. 126. P. 338S–400S.

*Moser K.M., Auger W.R., Fedullo P.F.* Chronic major-vessel thromboembolism // Circulation. 1990. V. 81. P. 1735–1743.

*Sanchez O., Planquette B., Meyer G.* Update on acute pulmonary embolism // Eur. Respir. Rev. 2009. V. 18. № 113. P. 137–147.

*Segal J.B., Brotman D.J., Emadi A. et al.* Outcomes of genetic testing in adults with a history of venous thromboembolism // Evid. Rep. Technol. Assess. 2009. V. 180. P. 1–162.

*Wittine L.M., Auger W.R.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. 2010. V. 12. № 2. P. 131–141.

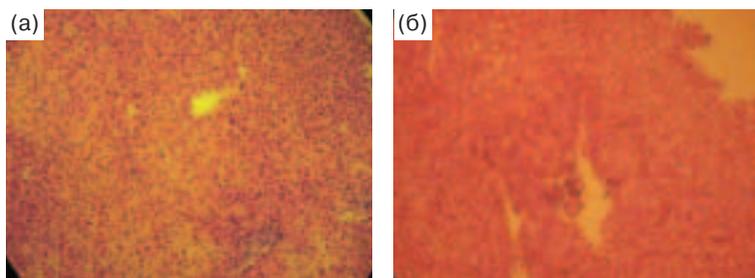
## Pathogenesis and Pathomorphology of Chronic Postembolic Pulmonary Hypertension

A.A. Klimenko, A.P. Raksha, N.A. Demidova, and N.A. Shostak

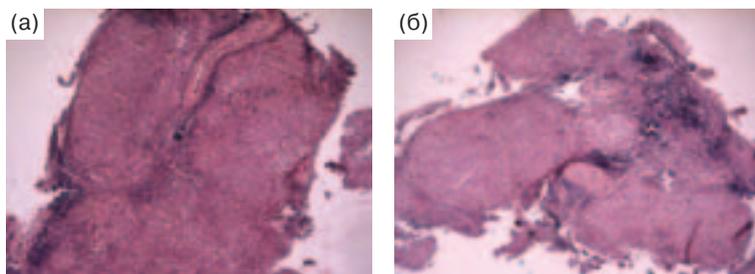
We describe clinical case of chronic postembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism in young patient with congenital thrombophilia. Severe clinical course resulted in fatal outcome. We discuss some issues of pathogenesis and pathomorphology of chronic postembolic pulmonary hypertension.

*Key words:* chronic postembolic pulmonary hypertension, pulmonary embolism, congenital thrombophilia.

Рисунки к статье И.Ю. Пироговой, А.Н. Горфинкель, С.А. Пышкина  
 “Неинвазивная диагностика фиброза при хронической HCV-инфекции”

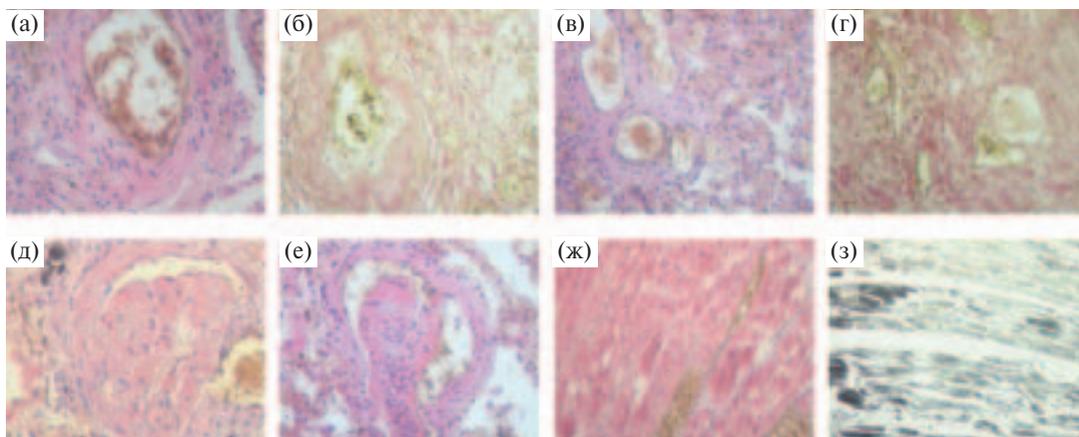


**Рис. 3.** Биоптат печени больной И. Хронический гепатит С, неактивный, ИГА по Knodell 2 балла, F0 стадия фиброза по Metavir. а – окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ , б – окраска по Ван-Гизону,  $\times 200$ .



**Рис. 4.** Биоптат печени больной Д. Цирроз печени в исходе ХГС, неактивный, ИГА по Knodell 3 балла, F4 стадия фиброза по Metavir. а – окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ , б – окраска по Ван-Гизону,  $\times 100$ , видны ложные дольки.

Рисунок к статье А.А. Клименко, А.П. Ракши, Н.А. Демидовой, Н.А. Шостак  
 “Патогенез и патоморфология хронической постэмболической легочной гипертензии”



**Рис. 5.** Данные микроскопии того же больного. а – гипертрофия мышечных волокон стенки ветви ЛА. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ , б – пролиферация интимы и коллагенизация стенки ветви ЛА. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ , в – полнокровие микроциркуляторного русла, гипертрофия стенок мелких артерий. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ , г – разрастание соединительной ткани в межальвеолярных перегородках. Окраска по Ван-Гизону.  $\times 200$ , д – организованный пристеночный тромб в просвете ветви ЛА. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ , е – тромбоз в просвете ЛА. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ , ж – очаговые повреждения миокарда ЛЖ. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ , з – полнокровие сосудов миокарда и очаговые повреждения кардиомиоцитов ЛЖ. Окраска по Рего.  $\times 200$ .