



## Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия после острого эпизода тромбоэмболии легочной артерии: основные принципы диагностики и обзор современных возможностей лечения

Черепанова Н. А.<sup>1,2,3</sup>, Дупляков Д. В.<sup>1,2</sup>

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является тяжелой и недостаточно диагностируемой патологией, которая приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и в дальнейшем к летальному исходу. В статье рассмотрены основные принципы динамического наблюдения после эпизода тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с целью своевременного выявления ХТЭЛГ. Описаны патогенетические процессы и факторы риска развития данного осложнения, приведены диагностические критерии. Подчеркивается роль ранней диагностики ХТЭЛГ, которая может иметь важное значение в отношении дальнейших исходов. Детально представлена современная стратегия наблюдения за пациентами после ТЭЛА, в которой ключевая роль отводится эхокардиографии — основному методу скрининга. Поэтапный диагностический алгоритм ХТЭЛГ включает в себя комплексный анализ состояния пациента: оценку клинического состояния, измерение уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, выполнение кардиопульмонального нагрузочного тестирования, проведение визуализирующих диагностических процедур — вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, ангиопульмонографии и в завершение катетеризации правых отделов сердца.

В статье приведен обзор современных возможностей лечения. ХТЭЛГ — это уникальная форма легочной гипертензии, поскольку она является потенциально излечимой с помощью хирургического вмешательства — легочной тромбэндартерэктомии. Для пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ рекомендована медикаментозная терапия. В настоящее время единственным препаратом с высоким классом доказательности в отношении данной группы пациентов является риоцигуат. Положительное влияние на переносимость физических нагрузок, функциональный класс, гемодинамические показатели было показано в исследованиях CHEST-1, 2. Благоприятный профиль безопасности препарата был также продемонстрирован и в рамках длительного наблюдения в условиях реальной клинической практики, регистре EXPERT. Наличие различных опций в ведении пациентов, развитие мультимодальной стратегии лечения позволяет оказать качественную помощь пациентам с ХТЭЛГ, и именно быстрая и точная диагностика имеет решающее значение в вопросе своевременно начатого лечения.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, динамическое наблюдение, алгоритм диагностики, эхокардиография, риоцигуат, мультимодальная стратегия лечения.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке АО “Байер”, PP-ADE-RU-0153-1.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; <sup>2</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара; <sup>3</sup>ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина, Самара, Россия.

Черепанова Н. А.\* — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, кардиолог отделения диализа № 1, кардиолог консультативно-реабилитационного отделения, ORCID: 0000-0002-7704-0866, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 63cherepanova@mail.ru

БАП — баллонная ангиопластика, ДИ — доверительный интервал, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, КТ — компьютерная томография, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек, рГЦ — растворимая гуанилатциклаза, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЦГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, ФК — функциональный класс, ФР — фактор риска, ЭхоКГ — эхокардиография, NO — оксид азота, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

**Рукопись получена** 14.07.2021

**Рецензия получена** 01.08.2021

**Принята к публикации** 11.08.2021



**Для цитирования:** Черепанова Н. А., Дупляков Д. В. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия после острого эпизода тромбоэмболии легочной артерии: основные принципы диагностики и обзор современных возможностей лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4588. doi:10.15829/1560-4071-2021-4588

## Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after an acute pulmonary embolism: fundamental concepts of diagnosis and review of current treatment options

Cherepanova N. A.<sup>1,2,3</sup>, Duplyakov D. V.<sup>1,2</sup>

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a severe and underdiagnosed disorder that leads to right ventricular failure and, subsequently, to death. The article discusses the fundamental concepts of monitoring patients after a pulmonary embolism (PE) in order to timely detect CTEPH. The pathogenetic processes, risk factors and diagnostic criteria of this complication are described. The role of early diagnosis of CTEPH, which may be important in relation to further outcomes, is emphasized. A modern strategy for monitoring patients after PE is presented in detail, where echocardiography plays a key role. The stepwise diagnostic algorithm for CTEPH includes a comprehensive analysis of the patient's condition: assessment of clinical status, identification of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels, cardiopulmonary exercise testing, imaging diagnostic procedures (ventilation/perfusion lung scanning, pulmonary angiography) and, finally, right heart catheterization.

The article provides an overview of modern treatment options. CTEPH is a unique type of pulmonary hypertension because it is potentially curable with surgery —

pulmonary thromboendarterectomy. For patients with inoperable or persistent/recurrent CTEPH, medication therapy is recommended. Currently, the only drug with a high class of evidence for this group of patients is riociguat. A positive effect on exercise tolerance, functional class, and hemodynamic parameters has been shown in the CHEST-1,2 studies. The favorable safety profile of the drug was also demonstrated in the long-term follow-up in routine clinical practice (EXPERT registry). The presence of various options in the management of patients and development of a multimodal therapy makes it possible to provide high-quality care to patients with CTEPH, and, namely, fast and accurate diagnosis plays a key role in timely treatment.

**Keywords:** pulmonary embolism, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, monitoring, diagnostic algorithm, echocardiography, riociguat, multimodal therapy.

**Relationships and Activities.** This paper was supported by Bayer, PP-ADE-RU-0153-1.

\*Corresponding author:  
63cherepanova@mail.ru

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara; <sup>2</sup>V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; <sup>3</sup>V. D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia.

Cherepanova N. A.\* ORCID: 0000-0002-7704-0866, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

**Received:** 14.07.2021 **Revision Received:** 01.08.2021 **Accepted:** 11.08.2021

**For citation:** Cherepanova N. A., Duplyakov D. V. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after an acute pulmonary embolism: fundamental concepts of diagnosis and review of current treatment options. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(S3):4588. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4588

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — распространенная и прогностически весьма неблагоприятная патология, представляющая собой окклюзию легочной артерии (ЛА) или ее ветвей тромботическими массами [1-3]. Заболеваемость ТЭЛА варьирует от 35 до 83 случаев на 100 тыс. населения [4, 5]. Это наиболее распространенная причина кардиоваскулярной смертности после инфаркта миокарда и инсульта и ведущая потенциально предотвратимая причина смерти у пациентов в стационаре [6]. Анализ базы данных пациентов в США показал, что госпитальная смертность при немассивной ТЭЛА и своевременно начатой терапии составляет 2,7%, а при массивной превышает 40% [7]. По данным регистра СИРЕНА госпитальная смертность от ТЭЛА в российских стационарах составляет 9,9% [8].

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является грозным и, к сожалению, недостаточно диагностируемым осложнением ТЭЛА [9]. Частота развития ХТЭЛГ у пациентов, перенесших ТЭЛА, составляет от 0,1 до 11,8% [10], а по некоторым данным этот показатель может превышать 14% [11]. Свой вклад в проблему диагностики вносит ошибочная классификация заболевания, нередко ХТЭЛГ при первом проявлении может быть определена как острая ТЭЛА [12, 13]. Проведенный Gall H, et al. анализ публикаций и баз данных свидетельствует о недостаточной выявляемости ХТЭЛГ как в США, так и в Европе, а разработанная ими модель прогнозирует дальнейший рост распространенности данной патологии в ближайшее десятилетие [14]. В Российской Федерации от тяжелой ХТЭЛГ в течение 5 лет умирает 10-15% больных, перенесших массивную ТЭЛА [15]. Поэтому стратегия наблюдения за пациентами после ТЭЛА должна обеспечивать не только предотвращение рецидивов и уменьшение летальных исходов, но и раннее обнаружение ХТЭЛГ [1].

#### Критерии постановки диагноза ХТЭЛГ и особенности патогенеза

ХТЭЛГ — это тяжелая патология, при которой наблюдается хроническая обструкция крупных/средних ветвей ЛА и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких, что в дальнейшем приводит к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в ЛА

с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [15-18].

Критериями постановки диагноза ХТЭЛГ являются:

— наличие прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС): среднее давление в ЛА  $\geq 25$  мм рт.ст., давление заклинивания в ЛА  $\leq 15$  мм рт.ст., величина ЛСС  $> 3$  Ед Вуда;

— выявление хронических/организованных тромбов/эмболов в ЛА эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные ЛА) по данным ангиографии при компьютерной томографии (КТ) или селективной ангиопульмонографии; как минимум один сегментарный дефект перфузии по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких;

— эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении не  $< 3$  мес. [16].

Согласно классификации ХТЭЛГ относится к 4 группе ЛГ [15, 16] и характеризуется наличием патологически организованного тромбоэмболического материала и ремоделированием сосудов, инициированным или потенцированным сочетанием дефектного ангиогенеза, нарушения фибринолиза и эндотелиальной дисфункцией. Эти изменения приводят к ЛГ и в конечном счете к правожелудочковой недостаточности [19]. В патогенезе заболевания в дополнение к механической обструкции проксимальных артерий (основных, долевых, сегментарных) у пациентов развивается микроваскулопатия: утолщение и ремоделирование сосудов легочного микроциркуляторного русла, эксцентрический фиброз интимы, пролиферация фибромышечных клеток интимы и плексиформные поражения [20]. Эта микроваскулопатия наблюдается не только в участках легких, расположенных дистальнее окклюзированных ЛА, но также и в неокклюзированных ЛА. В редких случаях может наблюдаться дистальный тромбоз [18].

Существенную роль в патофизиологии ХТЭЛГ играет метаболический путь оксид азота (NO) — растворимая гуанилатциклаза (pГЦ) — циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). NO, продуцируемый эндотелием сосудов, ингибирует агрегацию тромбоцитов и рост гладкомышечных клеток, а также посредством активации pГЦ участвует в синтезе цГМФ, вещества, влияющего на расслабление глад-



Рис. 1. ФР развития ХТЭЛГ (адаптировано из [1]).

**Сокращения:** КТ — компьютерная томография, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография.

кой мускулатуры [20]. Однако у пациентов с ХТЭЛГ наблюдается снижение уровня эндогенного NO [21]. Таким образом, ремоделирование сосудов при ХТЭЛГ может быть обусловлено дисфункцией антипролиферативных механизмов, включая нарушение метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ [20]. Также у пациентов с ХТЭЛГ регистрируется повышение уровней эндотелина-1, ангиопоэтина-1, фактора роста эндотелия А, что также, вероятно, вносит свой вклад в развитие микроангиопатии [22, 23].

### Факторы риска развития ХТЭЛГ

Зачастую ХТЭЛГ развивается после перенесенного острого эпизода ТЭЛА. Согласно международному регистру 75% пациентов с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ имели задокументированный случай ТЭЛА в анамнезе [24]. Предрасполагающими факторами для развития осложнения считаются: ТЭЛА в анамнезе, крупный дефект перфузии при остром эпизоде ТЭЛА, молодой возраст, ТЭЛА в отсутствие провоцирующих факторов и др. [24, 25]. Если при остром эпизоде ТЭЛА систолическое давление в ЛА >50 мм рт.ст., то, по данным наблюдений, спустя 12 мес. ХТЭЛГ развивается чаще [26]. Современные концепции также рассматривают другие факторы риска (ФР) ХТЭЛГ (рис. 1).

Следует заметить, что развитие ХТЭЛГ возможно даже на фоне качественной антикоагулянтной

терапии. Европейское исследование показало, что адекватная антикоагулянтная терапия, которую получали пациенты после эпизода острой ТЭЛА, не предотвратила у них случаев развития ХТЭЛГ в последующие 2 года [27]. В современной литературе отсутствуют данные, свидетельствующие о каких-либо различиях в частоте развития ХТЭЛГ у пациентов с венозной тромбоэмболией, получавших терапию антагонистами витамина К и новыми пероральными антикоагулянтами, однако тщательных исследований не проводилось [9].

### Стратегия наблюдения за пациентами после ТЭЛА и диагностические обследования

Ранняя диагностика ХТЭЛГ может иметь важное значение в отношении дальнейших исходов [9]. Однако существует ряд причин, которые затрудняют своевременное выявление патологии, одна из них — неспецифичность симптомов ХТЭЛГ. У большинства больных в первые месяцы после эпизода ТЭЛА можно наблюдать стабильный мало- или даже бессимптомный период [1, 28]. В этом случае заболевание будет заподозрено позднее и уже, к сожалению, в запущенной стадии. Одышка, повышенная утомляемость, боли в области сердца, головокружение, синкопальные состояния, кашель и кровохарканье, характерные для ХТЭЛГ, могут быть симптомами множества других заболеваний. Физикальные признаки,

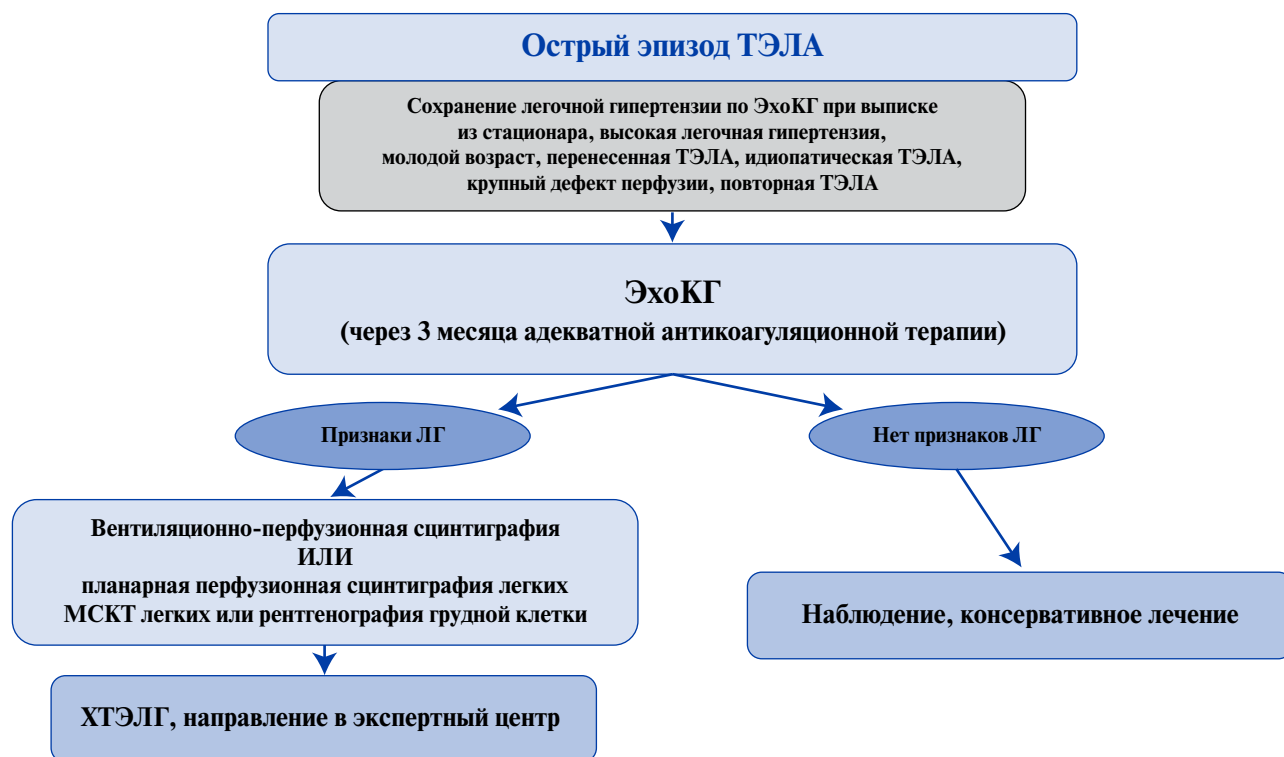


Рис. 2. Алгоритм наблюдения после острого эпизода ТЭЛА (адаптировано из [1]).

Сокращения: ЛГ — легочная гипертензия, МСКТ — многосрезовая компьютерная томография легких, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 1

Вероятность ЛГ на основании ЭхоКГ (адаптировано из [15])

Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (м/с)	Наличие иных ЭхоКГ признаков легочной гипертензии	ЭхоКГ вероятность легочной гипертензии
≤2,8 или не поддается измерению	Нет	Низкая
≤2,8 или не поддается измерению	Да	Средняя
2,9-3,4	Нет	Высокая
2,9-3,4	Да	
>3,4	Не требуется	
<b>А: Желудочки</b>	<b>В: ЛА</b>	<b>С: НПВ и ПП</b>
Отношение базального диаметра ПЖ/ЛЖ >1,0	Время ускорения оттока из ПЖ <105 м/с	Диаметр НПВ >21 мм с уменьшенным инспираторным коллапсом
Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентricности ЛЖ >1,1 в систолу и/или диастолу)	Ранняя диастолическая скорость легочной регургитации >2,2 м/с	Площадь ПП >18 см <sup>2</sup>
	Диаметр ЛА >25 мм	

Сокращения: ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ЭхоКГ — эхокардиографический.

такие как отеки нижних конечностей, гепатомегалия, набухание шейных вен, акроцианоз, появляются при возникновении правожелудочковой недостаточности, что опять же свидетельствует о поздней стадии заболевания [15].

Скрининговым инструментом диагностики выступает эхокардиография (ЭхоКГ), метод, позволяющий выявить ключевой признак ХТЭЛГ — наличие ЛГ [17, 29]. С точки зрения эффективной диагности-

ки оптимальное время для направления к специалисту — через 3 мес. стабильной антикоагулянтной терапии после эпизода острой ТЭЛА [1]. Обследование в более короткие сроки может потребоваться пациентам при наличии выраженной симптоматики или ухудшении состояния [9]. В повседневной практике ХТЭЛГ диагностируется спустя 14-24 мес. с момента появления симптомов [30]. Более длительная задержка в диагностике коррелирует с более высоким



Рис. 3. Этапы диагностики ХТЭЛГ (адаптировано из [33]).

**Сокращения:** КТ — компьютерная томография, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛГ — легочная гипертензия, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКГ — электрокардиография.

давлением в ЛА в момент постановки диагноза и повышенным риском смерти [31]. Это подчеркивает необходимость своевременной диагностики ХТЭЛГ.

Наличие у пациентов таких ФР ХТЭЛГ, как: молодой возраст, перенесенная ранее ТЭЛА, идиопатическая ТЭЛА, крупный дефект перфузии, сохраняется ЛГ при выписке из стационара, — указывает на необходимость активного диагностического поиска у таких пациентов [32]. Целесообразно приглашать их на осмотр через 3-6 мес. с выполнением ЭхоКГ, чтобы не пропустить формирование ХТЭЛГ (рис. 2) [1].

Алгоритм диагностики ХТЭЛГ предполагает поэтапную верификацию диагноза (рис. 3) [33]. У пациентов с персистирующей или впервые возникшей, в т.ч. необъяснимой, одышкой после ТЭЛА ключевым моментом диагностики является проведение ЭхоКГ. При оценке вероятности ЛГ в первую очередь учитывается пиковая скорость трикуспидальной регургитации, а также наличие дополнительных признаков: дилатация правого предсердия и правого желудочка (ПЖ), парадоксальное движение межжелудочковой перегородки с ее смещением в систолу в сторону ПЖ, диаметр ЛА, нижней полой вены, а также ряд других показателей (табл. 1) [15].

В случае выявления низкой или промежуточной вероятности ХТЭЛГ рекомендована комплексная оценка состояния пациента. Важно учесть наличие ФР, оценить уровень N-терминального фрагмента

предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [1], концентрация которого отражает наличие и тяжесть заболевания [34]. Рекомендовано проведение кардиопульмонального нагрузочного тестирования. В совокупности эти дополнительные данные позволят определить дальнейшую тактику ведения пациента [1].

Пациентам с высокой вероятностью ЛГ рекомендовано сразу проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, диагностической процедуры, которая обладает высокой чувствительностью (90-100%) и специфичностью (94-100%). У пациентов с ХТЭЛГ, как правило, выявляются дефекты перфузии в долевых и сегментарных зонах при отсутствии вентиляционных дефектов. Учитывая техническую недоступность выполнения данной процедуры в условиях большинства российских стационаров, рекомендовано проведение рентгенографии грудной клетки или многосрезовой КТ легких совместно с планарной перфузионной сцинтиграфией легких [17].

В дальнейшем пациентам рекомендовано проведение КТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием и ангиопульмонографии для определения локализации организованных тромботических масс [17].

И в завершение диагностического алгоритма пациентам с подозрением на ХТЭЛГ рекомендовано проведение КПОС. Данная процедура является “зо-

лотым стандартом” диагностики и позволяет верифицировать диагноз, а также определить тактику лечения. КПОС должна проводиться в условиях экспертного центра ввиду сложности выполнения и потенциальных рисков для пациента, связанных с процедурой [16].

### Современные возможности лечения ХТЭЛГ. Мультимодальный подход

Как указывалось выше, ранняя диагностика ХТЭЛГ — это насущная необходимость, позволяющая начать своевременное лечение. ХТЭЛГ — это уникальная форма ЛГ, поскольку она является единственной потенциально излечимой с помощью хирургического вмешательства [35]. Каждый пациент с верифицированной ХТЭЛГ должен быть оценен мультидисциплинарной командой специалистов на предмет возможности выполнения легочной тромбэндартерэктомии [16]. По данным анализа международного регистра по ХТЭЛГ, 3-летняя выживаемость у пациентов после оперативного вмешательства составила 89%, и 70% у тех, кто не получил хирургического лечения [36].

Если пациент признан неоперабельным на основании решения специалистов из двух экспертных центров, либо у пациента выявлена персистирующая/рецидивирующая ХТЭЛГ, то в таком случае рекомендована терапия легочными вазодилататорами [15, 17]. В настоящее время единственным препаратом с высоким классом доказательности в отношении данной группы пациентов является риоцигуат — стимулятор рГЦ [15]. Препарат обладает двойным механизмом действия: сенсibiliзирует фермент рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ, а также напрямую стимулирует последний через другой участок связи, независимо от NO. Благодаря которому увеличивается синтез молекулы цГМФ, вещества, которое играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление [37].

Профиль эффективности и безопасности препарата был изучен в ходе международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы, CHEST-1. Среди пациентов, включенных в исследование (n=261), были пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ (72%) и с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения (28%). Через 16 нед. терапии был зафиксирован положительный результат по первичной конечной точке. Риоцигуат значительно улучшил переносимость физических нагрузок, прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) в группе риоцигуата составил 46 м (95% доверительный интервал (ДИ): 25-67; P<0,001) по сравнению с группой плацебо. Позитивный результат также наблюдался по ряду вторичных конечных

точек: снижение ЛСС -246 дин·с·см<sup>-5</sup> (95% ДИ: от -303 до -190; P<0,001), снижение уровня NT-proBNP -444 пг/мл (95% ДИ: от -843 до -45; P<0,001), улучшение функционального класса (ФК) по Всемирной организации здравоохранения (P=0,003). В исследовании был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности риоцигуата [38].

Долговременное лечение пациентов с ХТЭЛГ оценивалось в исследовании CHEST-2, включившем 237 пациентов, завершивших исследование CHEST-1. В ходе наблюдения за пациентами в течение 1 года было выявлено, что улучшения показателей Т6МХ, ФК по Всемирной организации здравоохранения, которые наблюдались в конце исследования CHEST-1, в целом сохранялись. Большинство пациентов (90%) получали риоцигуат в максимальной дозировке через 1 год терапии, при этом изменение дозировки наблюдалось нечасто, что свидетельствует в пользу переносимости препарата при длительном применении. Однолетняя выживаемость пациентов составила 97% [39].

Благоприятный профиль безопасности препарата был продемонстрирован и при длительном наблюдении в условиях реальной клинической практики за пациентами с ХТЭЛГ. По результатам анализа финальных данных регистра EXPERT новых сигналов безопасности риоцигуата выявлено не было [40].

Важной опцией лечения у пациентов с ХТЭЛГ является выполнение баллонной ангиопластики (БАП) ЛА [15, 41]. Появляется всё больше данных, демонстрирующих положительный эффект сочетанного применения медикаментозной терапии и хирургического лечения [9].

Японские специалисты в своем исследовании показали, что применение риоцигуата в качестве бридж-терапии при БАП ЛА у пациентов с “тяжелой” неоперабельной ХТЭЛГ может приводить к лучшим исходам. После проведения БАП ЛА только в группе риоцигуата наблюдалось достоверное снижение уровня мозгового натрийуретического пептида. Было также отмечено, что на фоне терапии риоцигуатом потребовалось значительно меньше сессий БАП ЛА и количества контраста для достижения среднего давления в ЛА <25 мм рт.ст., по сравнению с группой без медикаментозной терапии [42]. Благоприятный результат был показан в исследовании Wiedenroth CB, et al., которые изучали комбинированное лечение риоцигуатом и БАП ЛА у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. Мультимодальная стратегия привела к улучшению ряда гемодинамических показателей, у большинства пациентов (94,4%) отмечалось улучшение ФК [43].

### Заключение

ХТЭЛГ является единственной потенциально излечимой формой ЛГ. Диагностическая насторожен-

ность в отношении пациентов, перенесших ТЭЛА, позволит своевременно выявить грозное осложнение, что может иметь важное значение в отношении дальнейших исходов. У симптоматических пациентов с типичными ФР и клиническими данными, указывающими на хроническое тромбоэмболическое сосудистое заболевание, необходима тщательная клиническая оценка и проведение ряда диагностических процедур для подтверждения или исключения ХТЭЛГ.

Современные терапевтические и хирургические возможности, развитие мультимодальной стратегии лечения позволяют оказать помощь пациентам с ХТЭЛГ. Таким образом, важно не упустить драгоценное время, ведь именно быстрая и точная диагностика является залогом начала своевременного лечения.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке АО “Байер”, PP-ADE-RU-0153-1.

### Литература/References

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Tarson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358(10):1037-52. doi:10.1056/NEJMr072753.
- Jiménez D, de Miguel-Diez J, Guisjarro R, et al.; RIETE Investigators. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):162-70. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.060.
- Lehnert P, Lange T, Müller CH, et al. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost*. 2018;118:539-46. doi:10.1160/TH17-08-0531.
- Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kiriyyenko AI, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). *Flebologiya*. 2015;9(4):2-52 (In Russ.) Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. *Флебология*. 2015;9(4):2-52.
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:370-2.
- Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism. *Chest*. 2016;150:35-45. doi:10.1016/j.chest.2016.02.638.
- Ertikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3849. (In Russ.) Эрлик А.Д., Атаканова А.Н., Неешпапа А.Г. и др. Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849.
- Delcroix M, Torbicki A, Gopalan P, et al. ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828. doi:10.1183/13993003.02828-2020.
- Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1040-51. doi:10.1111/jth.14016.
- Zhang M, Wang N, Zhai Z, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):4751-63. doi:10.21037/jtd.2018.07.106.
- Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism*. *Thromb Haemost*. 2014;112:598-605. doi:10.1160/TH13-07-0538.
- Simonneau G, Hoepfer MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1602522. doi:10.1183/13993003.02522-2016.
- Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160121. doi:10.1183/16000617.0121-2016.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal*. 2020;(1):78-122. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(1):78-122. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
- Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical recommendations. Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ministry of Health of the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26:4683. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. 2020 Клинические рекомендации. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26:4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683 (В печати).
- Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801915. doi:10.1183/13993003.01915-2018.
- Dorfmüller P, Günther S, Ghigna M-R, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44:1275-88.
- Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160112. doi:10.1183/16000617.0112-2016.
- Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:279-313.
- Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, et al. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2006;70:1058-63.
- Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
- Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost*. 2013;110(1):83-91. doi:10.1160/TH13-02-0097.
- Konstantinides CV, Torbick A, Giancarlo Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033-80. doi:10.1093/eurheartj/ehn310.
- Boon GJAM, van Rein N, Bogaard HJ, et al. Quality of initial anticoagulant treatment and risk of CTEPH after acute pulmonary embolism. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232354. doi:10.1371/journal.pone.0232354. Erratum in: *PLoS One*. 2020;15(6):e0234298.
- Ende-Verhaar YM, Carnegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601792. doi:10.1183/13993003.01792-2016.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):969.
- Ende-Verhaar YM, van den Hout WB, Bogaard H-J, et al. Healthcare utilization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2018;16:2168-74. doi:10.1111/jth.14266.
- Klok FA, Barco S, Konstantinides SV, et al. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry. *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801687. doi:10.1183/13993003.01687-2018.
- Chazova IE, Martynyuk TV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(9):90-101. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(9):90-101. doi:10.17116/terarkh20168890-101.
- Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;2725:69-78. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.079.
- Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail*. 2005;11(5 Suppl):S81-3. doi:10.1016/j.cardfail.2005.04.019.

35. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160108. doi:10.1183/16000617.0108-2016.
36. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation.* 2016;133:859-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
37. Instructions for the medical use of the drug Adempas® (LP-002639) (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адемпас® (ЛП-002639) Доступно по ссылке: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=bcc1261c-9c93-4a15-ada6-b72604f247fd&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bcc1261c-9c93-4a15-ada6-b72604f247fd&t=).
38. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al.; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):319-29. doi:10.1056/NEJMoa1209657.
39. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):372-80. doi:10.1016/S2213-2600(16)30022-4.
40. Ghofrani HA, Gomez Sanchez MA, Humbert M, et al. Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Respir Med.* 2020;178:106220. doi:10.1016/j.rmed.2020.106220.
41. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160119. doi:10.1183/16000617.0119-2016.
42. Ueda J, Ogo T, Asano R, et al. P2597 Riociguat as a bridge therapy for balloon pulmonary angioplasty in patients with severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Heart Journal.* 2017;38(Issue suppl\_1):ehx502.P2597. doi:10.1093/eurheartj/ehx502.P2597.
43. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Miriam SD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation.* 2018;8(3):2045894018783996. doi:10.1177/2045894018783996.