


Официальные документы ERS
Рекомендации ERS

Доклад ERS по хронической тромбоэмболической легочной гипертензии*

Марион Делькруа^{1, 2, 29 a} , Адам Торбицки^{3, 27 b}, Дипа Гопалан^{4, 27}, Оливье Ситбон^{5, 27 c}, Фредерикус А. Клок^{6, 27 d}, Ирен Ланг^{7, 27}, Дэвид Дженкинс^{8, 27}, Ник Х. Ким^{9, 27}, Марк Умбер^{5, 27 e}, Ксавье Джэйс^{5, 27}, Антон Фонк Нордеграаф^{10, 27 f}, Джоанна Пенке-Заба^{8, 27}, Филипп Брено¹¹, Петер Дорфмюллер^{12–14}, Эли Фадель¹⁵, Хоссейн-Ардешир Гофрани^{12–14 g}, Мариус М. Хупер^{5, 15 h}, Павел Янса¹⁶, Майкл Мадани¹⁷, Хироми Мацубара^{18 i}, Такеши Ого¹⁹, Эккехард Груниг²⁰, Андреа Д'Армини²¹, Назарено Галие²², Бернхард Мейер²³, Патрик Коркери^{24, 30}, Гергели Месарош^{25, 30}, Экхард Майер^{26, 28, 29}, Жеральд Симонно^{5, 28, 29}

✉ Марион Делькруа, Отделение респираторных заболеваний, Университетская клиника Левена: Херстраат 49, 3000 Левен, Бельгия; e-mail: marion.delcroix@uzleuven.be

- ^{1**} Клиническое отделение респираторных заболеваний, Центр легочной гипертензии, Левенская университетская больница, Левен, Бельгия
- ^{2**} Лаборатория респираторных заболеваний и торакальной хирургии (BREATHE), кафедра хронических болезней и метаболизма (CHROMETA), Левенский католический университет, Левен, Бельгия
- ^{3**} Отделение легочного кровообращения, тромбоэмболические заболевания и кардиология, центр последипломного медицинского образования, Европейский центр здоровья, Отцвок, Польша
- ^{4**} Отделение лучевой диагностики, Имперский колледж, больницы Национальной системы здравоохранения Великобритании, Лондон, Великобритания
- ^{5**} Университет Париж-Сакле; отделение Inserm UMR_S 999, пульмонологическая служба, больница Бисетр (AP-HP), Ле Кремлен-Бисетр, Франция
- ⁶ Кафедра медицины, отделение тромбоза и гемостаза, Медицинский центр Лейденского университета, Лейден, Нидерланды
- ⁷ Венский медицинский университет, Вена, Австрия
- ^{8**} Королевская больница Папворта, больница Кембриджского университета, Кембридж, Великобритания
- ⁹ Отделение пульмонологии, реанимации и медицины сна, Калифорнийский университет в Сан-Диего, Ла-Хойя, Калифорния, США
- ^{10**} Кафедра легочной медицины, Амстердамский медицинский центр, Амстердамский свободный университет, Центр исследований сердечно-сосудистой системы, Амстердам, Нидерланды
- ¹¹ Больница Мари Ланелонг, Университет Париж-Юг, Ле-Плесси-Робинсон, Франция
- ^{12**} Гисенский университет и Марбургский пульмонологический центр, Немецкий центр исследований легких (DZL), Гисен, Германия
- ^{13**} Медицинская кафедра, Имперский колледж Лондона, Лондон, Соединенное Королевство
- ^{14**} Отделение пульмонологии, Клиника Керкхофф, Бад-Наухайм, Германия
- ^{15**} Высшая медицинская школа Ганновера, Ганновер, Германия
- ^{16**} 2-е медицинское отделение, кафедра сердечно-сосудистой медицины, Первый медицинский факультет, Карлов университет и общая университетская больница, Прага, Чешская Республика
- ¹⁷ Сердечно-сосудистый центр Сульпицио, Калифорнийский университет, Сан-Диего, Калифорния, США
- ¹⁸ Национальная больничная организация Медицинский центр Окаяма, Окаяма, Япония
- ¹⁹ Национальный церебральный и сердечно-сосудистый центр, Осака, Япония
- ²⁰ Гейдельбергская торакальная клиника при университетской больнице Гейдельберга, Гейдельберг, Германия

* Этот доклад ERS был одобрен Исполнительным комитетом ERS 19.11.20, ERN-Lung – 30.11.20 и Международной ассоциацией хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (International STEPH Association, ICA) – 07.12.20.

^a ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8394-9809>

^b ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3475-8832>

^c ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1942-1951>

^d ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9961-0754>

^e ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0703-2892>

^f ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4057-758X>

^g ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4419>

^h ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9086-2293>

ⁱ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3417-7651>

- ²¹ Отделение кардиохирургии, интраторакальной трансплантации и легочной гипертензии, Медицинский факультет Университета Павии, Поликлиника научно-исследовательского центра Фонда Сан-Маттео, Павия, Италия
- ^{22**} Университет Болоньи, Болонья, Италия
- ^{23**} Институт диагностической и интервенционной радиологии, Высшая медицинская школа Ганновера, Ганновер, Германия
- ^{24**} Ирландское отделение Ассоциации легочной гипертензии, Дублин, Ирландия
- ^{25**} Европейское отделение Ассоциации легочной гипертензии, Венгрия
- ²⁶ Отделение торакальной хирургии, Клиника Керкхофф, Бад-Наухайм, Германия
- ²⁷ Редакторы разделов
- ²⁸ Равный вклад
- ²⁹ Сопредседатель
- ³⁰ Представитель пациентов

Резюме

Хроническая тромбоэмболическая (ХТЭ) легочная гипертензия (ЛГ) — редкое осложнение острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) — как симптоматической, так и бессимптомной. При окклюзии проксимальных сегментов легочных артерий фиброзным внутрисосудистым материалом в комбинации со вторичной микроваскулопатией сосудов диаметром < 500 мкм повышаются легочное сосудистое сопротивление и прогрессирующая правожелудочковая недостаточность. Механизм трансформации кровяных сгустков в остаточный фиброзный материал до сих пор не установлен. ХТЭ ЛГ у пациентов с ЛГ подозревается в случае, когда по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких выявляются несоответствующие картине вентилиации дефекты перфузии, которые подтверждаются при катетеризации правых отделов сердца и визуализации сосудов. В зависимости от локализации и типов повреждений, помимо пожизненного приема антикоагулянтов, на сегодняшний день доступны хирургическое лечение, ангиопластика и медикаментозное лечение. В настоящем докладе представлен обзор литературы и описана современная практика установления диагноза и ведения больных ХТЭ ЛГ. Документ охватывает области определения, диагностики, эпидемиологии, наблюдения после острой ТЭЛА, патофизиологии, лечения с помощью легочной тромбэндартерэктомии, баллонной ангиопластики легочной артерии, лекарственных препаратов и их комбинаций, реабилитации и новых направлений исследований в области ХТЭ ЛГ. Доклад представляет собой результат первого совместного проекта по ЛГ Европейского респираторного общества, Международной ассоциации хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и Европейской сети медицинских учреждений по редким заболеваниям легких. В докладе резюмируются текущие знания, но не даются формальные рекомендации для клинической практики.

Конфликт интересов. *М. Делькруа* сообщает о получении грантов и другого вознаграждения (за услуги исследователя, лектора и консультанта; вознаграждение получено учреждением) от компаний *Actelion/J&J*, другого вознаграждения (за услуги исследователя, лектора и консультанта; вознаграждение получено учреждением) от компании *Bayer*, другого вознаграждения (за услуги лектора и консультанта; вознаграждение получено учреждением) от компании MSD, другого вознаграждения (за услуги исследователя; вознаграждение было получено учреждением) от компании *Reata*, другого вознаграждения (за услуги исследователя и консультанта; вознаграждение было получено учреждением) от компании *Bellarophon*, другого вознаграждения (за услуги консультанта; вознаграждение было получено учреждением) от компании *Accelaron*, не относящихся к представленным рекомендациям. *А. Торбицки* сообщает о получении грантов и персонального вознаграждения за лекции и консультации от компаний *Actelion/Janssen*, *Bayer* и MSD, персонального вознаграждения за лекции от АОР, персонального вознаграждения за лекции и консультации от компании *Pfizer*, не относящихся к представленным рекомендациям. *Д. Гопалан* сообщает о получении другого вознаграждения (за услуги лектора) от компаний *Actelion/J&J*, другого вознаграждения (за услуги лектора и консультанта) от компании *Bayer*, не относящихся к представленным рекомендациям. *О. Ситбон* сообщает о получении грантов, персонального вознаграждения и нефинансовой поддержки от компаний *Actelion Pharmaceuticals* и MSD, грантов от компании *GlaxoSmithKline*, персонального вознаграждения от компаний *Bayer*, *Accelaron Pharmaceuticals*, *Gossamer Bio* и *Ferrer*, не относящихся к представленным рекомендациям. *Ф. А. Клок* сообщает о получении научно-исследовательских грантов от компаний *Bayer*, *Bristol-Myers Squibb*, *Boehringer Ingelheim*, *Daiichi-Sankyo*, MSD и *Actelion*, *Dutch Heart Foundation* и *Dutch Thrombosis association*, не относящихся к представленным рекомендациям. *И. Ланг* сообщает о получении грантов и персонального вознаграждения от компаний *Actelion-Janssen* и АОР *Orphan Pharma*, персонального вознаграждения от компаний *Medtronic*, *Ferrer* и *United Therapeutics*, не относящихся к представленным рекомендациям. *Д. Дженкинс* сообщает о получении грантов от компании *Bayer* и персонального вознаграждения за работу в составе консультационного совета от компании *Actelion*, не относящихся к представленным рекомендациям. *Н. Х. Ким* сообщает о получении персонального вознаграждения за консультации от компаний *Actelion*, *Bayer* и *Merck*, не относящегося к представленным рекомендациям. *М. Умбер* сообщает о получении грантов и персонального вознаграждения от компаний *Actelion* и *Bayer*, персонального вознаграждения от компаний *Accelaron*, *GSK*, *Merck*, *Novartis*, *AstraZeneca* и *Sanofi*, не относящихся к представленным рекомендациям. *К. Джэйс* сообщает о получении персонального вознаграждения и нефинансовой поддержки от компаний *Actelion* и MSD, грантов от компании *Bayer*, не относящихся к представленным рекомендациям. *А. Фонк Нордеграаф* получает поддержку в рамках Нидерландской инициативы по исследованиям сердечно-сосудистых заболеваний (CVON-2012-08 PHAEDRA, CVON-2017-10 DOLPHIN-GENESIS) и Нидерландской организации по научным исследованиям (NWO-VICI: 918.16.610), получал вознаграждение за проведение лекций от компаний *Johnson & Johnson* и *Ferrer* в последние 3 года и являлся членом научного консультационного совета компании *Morphogen-XI*. *Д. Пенке-Забба* получал вознаграждение за проведение лекций и гонорары за консультации от компаний *Actelion*, *Merck* и *Bayer*. Учреждение, в котором она работает, получало научно-исследовательские и образовательные гранты от компаний *Actelion* и *Merck*. *Ф. Брено* заявляет об отсутствии конфликтов интересов. *П. Дорфмюллер* заявляет об отсутствии конфликтов интересов. *Э. Фадель* заявляет об отсутствии конфликтов интересов. *Х.-А. Гофрани* сообщает о получении персонального вознаграждения и другого вознаграждения (за консультации) от компаний *Actelion*, *Bayer AG*, *GlaxoSmithKline*, *Novartis* и *Pfizer*, другого вознаграждения (за консультации) от компаний *Bellarophon Pulse Technologies*

** Учреждения и представители пациентов, указанные под членскими номерами ¹⁻⁵, ⁸, ¹⁰, ¹²⁻¹⁶ и ²²⁻²⁵, входят в Европейскую сеть медицинских учреждений по редким заболеваниям легких (*European Reference Network, ERN-Lung*).

Дополнительные материалы к этой статье выложены на сайте erj.ersjournals.com

и MSD, грантов от компании *Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)*, во время проведения исследования. *М.М.Хунер* сообщает о получении персонального вознаграждения за консультации и лекции от компаний *Bayer AG, MSD, Actelion, Jansen, Acceleron* и *Pfizer* во время проведения исследования. *П.Янса* сообщает о получении другого вознаграждения (в качестве исследователя) от компании *Actelion*, персонального вознаграждения и другого вознаграждения (в качестве исследователя) от компаний *Bayer Pharma AG* и *Reata Pharmaceuticals*, персонального вознаграждения от компаний *AOP* и *MSD*, не относящихся к представленным рекомендациям. *М.Мадани* сообщает о получении персонального вознаграждения за консультации от компаний *Actelion* и *Wexler Surgical*, не относящегося к представленным рекомендациям. *Х.Мацубара* сообщает о получении персонального вознаграждения от компаний *Actelion Pharmaceuticals Japan, Ltd, AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Bayer Yakuhin, Ltd, Pfizer Japan, Inc., Nippon Shinyaku, Co., Ltd, Kaneka Medix Corporation, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Ltd* и *United Therapeutics Corporation*, не относящихся к представленным рекомендациям. *Т.Ого* заявляет об отсутствии конфликтов интересов. *Э.Груниг* сообщает о получении вознаграждения за проведение лекций и / или консультации от компаний *Actelion, Bayer AG, GSK, MSD, United Therapeutics* и *Pfizer*, не относящихся к представленным рекомендациям. *А.Д'Армини* сообщает о получении персонального вознаграждения от компаний *Actelion Pharmaceuticals, Bayer AG* и *Merck Sharp & Dohme*, не относящегося к представленным рекомендациям. *Н.Галие* сообщает о получении грантов и персонального вознаграждения от компаний *Actelion* и *Janssen*, персонального вознаграждения от компаний *Pfizer* и *Ferrer*, не относящихся к представленным рекомендациям. *Б.Мейер* сообщает о получении персонального вознаграждения за проведение лекций от компании *Bayer AG*, не относящегося к представленным рекомендациям. *П.Коркери* заявляет об отсутствии конфликтов интересов. *Г.Месарош* сообщает о получении персонального вознаграждения от компании *Actelion Pharmaceuticals*, не относящегося к представленным рекомендациям. *Э.Майер* сообщает о получении персонального вознаграждения за проведение лекций и консультации от компаний *Actelion, Bayer* и *MSD* во время проведения исследования. *Ж.Симонно* сообщает о получении персонального комиссионного вознаграждения и нефинансовой поддержки от компаний *Actelion, Bayer* и *MSD*, не относящихся к представленным рекомендациям.

Заявление о спонсорстве. Международная ассоциация ХТЭ ЛГ (ICA) компенсировала транспортные расходы членам ее совета *М.Делькруа, Э.Фадель, Д.Дженкинс, Н.Х.Ким, И.Ланг, М.Мадани, Э.Майер, Х.Мацубара, Д.Пенке-Забя и Ж.Симонно. М.Умбер* получал финансирование в рамках программы *Investissement d'Avenir programme* Французского национального агентства по научным исследованиям по гранту № ANR-18-RHUS-0006 (DESTINATION 2024). Европейское респираторное общество поддержало проект грантом № TF 2018-04. Сведения о финансировании в рамках подготовки настоящей статьи были переданы в реестр финансирования *Crossref Funder Registry*.

Благодарности. Благодарим *Thomy Tonia*, старшего методолога ERS, за обзор методологии, и *Valérie Vaccaro*, руководителя проекта ERS по научной деятельности, за организацию заседаний рабочей группы. Выражаем благодарность *Patrick Corkery* из Ирландского отделения Ассоциации легочной гипертензии и *Gergely Meszaros* из Европейского отделения Ассоциации легочной гипертензии, которые предоставили информацию о взглядах и предпочтениях пациентов в ходе телеконференций, личных встреч и в письменной форме. Г-н *P.Corkery* и г-н *G.Meszaros* внесли свой вклад в формулировку и приоритезацию ключевых вопросов, выявление аспектов, важных для пациентов, и в рецензировании окончательной рукописи. *Patrick Corkery* перенес легочную тромбэндартерэктомию в Королевской больнице Папворта в январе 2016 г., выздоровел и переплыл Ла-Манш в сентябре 2017 г.

@ERS publications

Доклад ERS по хронической тромбоэмболической легочной гипертензии включает в себя обзор литературы и современной практики установления диагноза и ведения больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией <https://bit.ly/34dIjot>

Получено: 17.07.20. Принято к публикации: 05.11.20.

Авторское право ©ERS, 2021 г.

По вопросам прав и разрешения на воспроизведение пишите по адресу: permissions@ersnet.org

Заявление об отказе от ответственности. Этот переведенный материал не проверялся перед выпуском, поэтому Европейское респираторное общество не несет ответственности за любые ошибки, упущения или неточности, а также за любые последствия, возникающие в связи с этим в содержании. Воспроизведено с разрешения ©ERS, 2021. *European Respiratory Journal*. 2021; 57: 2002828. DOI: 10.1183/13993003.02828-2020.

Перевод с английского под редакцией Чашниковой Е.П.

Для цитирования: Делькруа М., Торбицки А., Гопалан Д. и др. Доклад ERS по хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: Пер. с англ. под ред. Е.П.Чашниковой. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 13–52. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-13-52

ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension*

Marion Delcroix^{1, 2, 29 a} ✉, *Adam Torbicki*^{3, 27 b}, *Deepa Gopalan*^{4, 27}, *Olivier Sitbon*^{5, 27 c}, *Frederikus A. Klok*^{6, 27 d}, *Irene Lang*^{7, 27}, *David Jenkins*^{8, 27}, *Nick H. Kim*^{9, 27}, *Marc Humbert*^{5, 27 e}, *Xavier Jais*^{5, 27}, *Anton Vonk Noordegraaf*^{10, 27 f}, *Joanna Pepke-Zaba*^{8, 27}, *Philippe Brénot*¹¹, *Peter Dorfmüller*^{12–14}, *Elie Fadel*¹⁵, *Hossein-Ardeschir Ghofrani*^{12–14 g}, *Marius M. Hoeper*^{5 15 h}, *Pavel Jansa*¹⁶, *Michael Madani*¹⁷, *Hiromi Matsubara*^{18 i}, *Takeshi Ogo*¹⁹, *Ekkehard Grunig*²⁰, *Andrea D'Armini*²¹, *Nazzareno Galie*²², *Bernhard Meyer*²³, *Patrick Corkery*^{24, 30}, *Gergely Meszaros*^{25, 30}, *Eckhard Mayer*^{26, 28, 29}, *Gérald Simonneau*^{5, 28, 29}

✉ *Marion Delcroix*, Dept of Respiratory Diseases, University Hospitals of Leuven: Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium; e-mail: marion.delcroix@uzleuven.be

^{1**} Clinical Dept of Respiratory Diseases, Pulmonary Hypertension Center, UZ Leuven, Leuven, Belgium

^{2**} BREATHE, Dept CHROMETA, KU Leuven, Leuven, Belgium

- 3** Dept of Pulmonary Circulation, Thrombo-embolic Diseases and Cardiology, Center of Postgraduate Medical Education, ECZ-Ottock, Ottock, Poland
- 4** Dept of Radiology, Imperial College Hospitals NHS Trusts, London, UK
- 5** Université Paris-Saclay; Inserm UMR_S 999, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre (AP-HP), Le Kremlin-Bicêtre, France
- 6 Dept of Medicine – Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
- 7 Medical University of Vienna, Vienna, Austria
- 8** Royal Papworth Hospital, Cambridge University Hospital, Cambridge, UK
- 9 Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA
- 10** Dept of Pulmonary Medicine, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam, The Netherlands
- 11 Marie Lannelongue Hospital, Paris-South University, Le Plessis Robinson, France
- 12** University of Giessen and Marburg Lung Center, German Center of Lung Research (DZL), Giessen, Germany
- 13** Dept of Medicine, Imperial College London, London, UK
- 14** Dept of Pneumology, Kerckhoff-Clinic Bad Nauheim, Bad Nauheim, Germany
- 15** Hannover Medical School, Hannover, Germany
- 16** 2nd Department of Medicine, Dept of Cardiovascular Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic
- 17 Sulpizio Cardiovascular Centre, University of California, San Diego, CA, USA
- 18 National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan
- 19 National Cerebral and Cardiovascular Centre, Osaka, Japan
- 20 Thoraxklinik Heidelberg at Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany
- 21 Unit of Cardiac Surgery, Intrathoracic Transplantation and Pulmonary Hypertension, University of Pavia School of Medicine, Foundation I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia, Italy
- 22** University of Bologna, Bologna, Italy
- 23** Institute for Diagnostic and Interventional Radiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany
- 24** PHA Ireland, Dublin, Ireland
- 25** PHA Europe, Hungary
- 26 Dept of Thoracic Surgery, Kerckhoff Clinic Bad Nauheim, Bad Nauheim, Germany
- 27 Section editors
- 28 Equal contribution
- 29 Co-chair
- 30 Patient representative

Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare complication of acute pulmonary embolism, either symptomatic or not. The occlusion of proximal pulmonary arteries by fibrotic intravascular material, in combination with a secondary microvasculopathy of vessels < 500 µm, leads to increased pulmonary vascular resistance and progressive right heart failure. The mechanism responsible for the transformation of red clots into fibrotic material remnants has not yet been elucidated. In patients with pulmonary hypertension, the diagnosis is suspected when a ventilation/perfusion lung scan shows mismatched perfusion defects, and confirmed by right heart catheterisation and vascular imaging. Today, in addition to lifelong anticoagulation, treatment modalities include surgery, angioplasty and medical treatment according to the localisation and characteristics of the lesions. This statement outlines a review of the literature and current practice concerning diagnosis and management of CTEPH. It covers the definitions, diagnosis, epidemiology, follow-up after acute pulmonary embolism, pathophysiology, treatment by pulmonary endarterectomy, balloon pulmonary angioplasty, drugs and their combination, rehabilitation and new lines of research in CTEPH. It represents the first collaboration of the European Respiratory Society, the International CTEPH Association and the European Reference Network-Lung in the pulmonary hypertension domain. The statement summarises current knowledge, but does not make formal recommendations for clinical practice.

Conflict of interest. *M. Delcroix* reports grants and other (investigator, speaker and consultant fees received by the institution) from *Actelion/J&J*, other (investigator, speaker and consultant fees received by the institution) from *Bayer*, other (speaker and consultant fees received by the institution) from

* This ERS statement was endorsed by the ERS Executive Committee on 19 November 2020, by ERN-LUNG on 30 November 2020 and by the International CTEPH Association (ICA) on 07 December 2020.

^a ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8394-9809>

^b ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3475-8832>

^c ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1942-1951>

^d ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9961-0754>

^e ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0703-2892>

^f ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4057-758X>

^g ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4419>

^h ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9086-2293>

ⁱ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3417-7651>

** The institutions and patient representatives associated with affiliation numbers ^{1-5, 8, 10, 12-16} and ²²⁻²⁵ are part of the European Reference Network for rare lung diseases (ERN-Lung).

This article has supplementary material available from erj.ersjournals.com

MSD, other (investigator fees received by the institution) from *Reata*, other (investigator and consultant fees received by the institution) from *Bellarophon*, other (consultant fees received by the institution) from *Acceleron*, outside the submitted work. *A. Torbicki* reports grants and personal fees for lectures and consultancy from *Actelion/Janssen*, *Bayer* and MSD, personal fees for lectures from AOP, personal fees for lectures and consultancy from *Pfizer*, outside the submitted work. *D. Gopalan* reports other (speaker fees) from *Actelion/J&J*, other (consultancy work and speaker fees) from *Bayer*, outside the submitted work. *O. Sibon* reports grants, personal fees and non-financial support from *Actelion Pharmaceuticals* and MSD, grants from *GlaxoSmithKline*, personal fees from *Bayer*, *Acceleron Pharmaceuticals*, *Gossamer Bio* and *Ferrer*, outside the submitted work. *F.A. Klok* reports research grants from *Bayer*, *Bristol-Myers Squibb*, *Boehringer Ingelheim*, *Daiichi-Sankyo*, MSD and *Actelion*, the *Dutch Heart Foundation* and the *Dutch Thrombosis association*, outside the submitted work. *I. Lang* reports grants and personal fees from *Actelion-Janssen* and AOP Orphan Pharma, personal fees from *Medtronic*, *Ferrer* and *United Therapeutics*, outside the submitted work. *D. Jenkins* reports grants from *Bayer*, personal fees for advisory board work from *Actelion*, outside the submitted work. *N.H. Kim* reports personal fees for consultancy from *Actelion*, *Bayer* and *Merck*, outside the submitted work. *M. Humbert* reports grants and personal fees from *Actelion* and *Bayer*, personal fees from *Acceleron*, GSK, *Merck*, *Novartis*, *AstraZeneca* and *Sanofi*, outside the submitted work. *X. Jais* reports personal fees and non-financial support from *Actelion* and MSD, grants from *Bayer*, outside the submitted work. *A. Vonk Noordegraaf* is supported by the Netherlands CardioVascular Research Initiative (CVON-2012-08 PHAEDRA, CVON-2017-10 DOLPHIN-GENESIS) and the Netherlands Organization for Scientific Research (NWO-VICI: 918.16.610), has received speakers' money from *Johnson & Johnson* and *Ferrer* in the past 3 years, and served as a member of the scientific advisory board of *Morphogen-XI*. *J. Pepke-Zaba* has received speaker fees and honoraria for consultations from *Actelion*, *Merck* and *Bayer*, and her institution received research and educational grants from *Actelion* and *Merck*. *P. Brénot* has nothing to disclose. *P. Dorfmueller* has nothing to disclose. *E. Fadel* has nothing to disclose. *H.-A. Ghofrani* reports personal fees and other (consultancy fees) from *Actelion*, *Bayer AG*, *GlaxoSmithKline*, *Novartis* and *Pfizer*, other (consultancy fees) from *Bellarophon Pulse Technologies* and MSD, grants from *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (DFG), during the conduct of the study. *M.M. Hoepfer* reports personal fees for consultancy and lectures from *Bayer AG*, MSD, *Actelion*, *Jansen*, *Acceleron* and *Pfizer*, during the conduct of the study. *P. Jansa* reports other (investigator) from *Actelion*, personal fees and other (investigator) from *Bayer Pharma AG* and *Reata Pharmaceuticals*, personal fees from AOP and MSD, outside the submitted work. *M. Madani* reports personal fees for consultancy from *Actelion* and *Wexler Surgical*, outside the submitted work. *H. Matsubara* reports personal fees from *Actelion Pharmaceuticals Japan*, Ltd, AOP Orphan Pharmaceuticals AG, *Bayer Yakuhin*, Ltd, *Pfizer Japan*, Inc., *Nippon Shinyaku*, Co., Ltd, *Kaneka Medix Corporation*, *GlaxoSmithKline Pharmaceuticals*, Ltd and *United Therapeutics Corporation*, outside the submitted work. *T. Ogo* has nothing to disclose. *E. Grünig* reports fees for lectures and/or consultations from *Actelion*, *Bayer AG*, GSK, MSD, *United Therapeutics* and *Pfizer*, outside the submitted work. *A.D'Armini* reports personal fees from *Actelion Pharmaceuticals*, *Bayer AG* and *Merck Sharp & Dohme*, outside the submitted work. *N. Galie* reports grants and personal fees from *Actelion* and *Janssen*, personal fees from *Pfizer* and *Ferrer*, outside the submitted work. *B. Meyer* reports personal fees for lectures from *Bayer AG*, outside the submitted work. *P. Corkery* has nothing to disclose. *G. Meszaros* reports personal fees from *Actelion Pharmaceuticals*, outside the submitted work. *E. Mayer* reports personal fees for lectures and consultancy from *Actelion*, *Bayer* and MSD, during the conduct of the study. *G. Simonneau* reports personal fees and non-financial support from *Actelion*, *Bayer* and MSD, outside the submitted work.

Support statement. Travel support was provided by the International CTEPH Association (ICA) for its board members: *M. Delcroix*, *E. Fadel*, *D. Jenkins*, *N. Kim*, *I. Lang*, *M. Madani*, *E. Mayer*, *H. Matsubara*, *J. Pepke-Zaba*, and *G. Simonneau*. *M. Humbert* is supported by the Investissement d'Avenir programme managed by the French National Research Agency under the grant contract ANR-18-RHUS-0006 (DESTINATION 2024). The project was supported by European Respiratory Society grant TF 2018-04. Funding information for this article has been deposited with the Crossref Funder Registry.

Acknowledgements. We thank *Thomy Tonia*, ERS Senior Methodologist, for her methodological overview and *Valérie Vaccaro*, ERS Scientific Activities Project Lead, for organising the task force meetings. With thanks to *Patrick Corkery*, PHA Ireland and *Gergely Meszaros*, PHA Europe, who provided input on patient views and preferences via teleconferences, attendance at face to face meetings, and in writing. *Mr Corkery* and *Mr Meszaros* contributed to formulating and prioritising the key questions, identifying aspects important to patients, and in reviewing the final manuscript. *Patrick Corkery* underwent PEA surgery in Royal Papworth Hospital in January 2016, recovered and swam the English Channel in September 2017.

@ERS publications

The ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension outlines a review of the literature and current practice concerning diagnosis and management of CTEPH <https://bit.ly/34dIjot>

Received: July 17, 2020. Accepted: November 05, 2020

Copyright ©ERS 2021. For reproduction rights and permissions contact permissions@ersnet.org

Disclaimer Acknowledgement. This translated material has not been reviewed prior to release; therefore the European Respiratory Society may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the content. Reproduced with permission of the ©ERS 2021. *European Respiratory Journal*. 2021; 57: 2002828. DOI: 10.1183/13993003.02828-2020.

Translation from English, edited by E.P.Chashnikova

For citation: Delcroix M., Torbicki A., Gopalan D. et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2021; 57: 2002828. DOI: 10.1183/13993003.02828-2020.

Рассматриваемые вопросы

С момента публикации в 2015 г. Европейским кардиологическим обществом (*European Society of Cardiology – ESC*) и Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society – ERS*) рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ) [1] произошел существенный прогресс в понимании, диагностике и лечении хронической тромбоэмболической (ХТЭ) ЛГ. Поэтому ERS опубликован доклад о последних достижениях в этой области. Специалистами мультидисциплинарной рабочей группы членов ERS, Международной ассоциации хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (*International Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Association – ICA*) и Европейской сети

медицинских учреждений по редким заболеваниям легких (*European Reference Networks – ERN*), в которую были включены эксперты в области пульмонологии, кардиологии, кардиоторакальной хирургии, лучевой диагностики и патологии, а также представители пациентов, представлены ключевые вопросы по ведению больных ХТЭ ЛГ и ответы на них. Рабочей группой сформулировано четкое определение, рассмотрены различные методики визуализации, эпидемиология, результаты наблюдения больных после острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), микроваскулопатии, показания к легочной тромбэндартерэктомии (ЛТЭЭ), баллонной ангиопластике легочной артерии (БАП ЛА), медикаментозная терапия и мульти-модальная стратегия лечения, представлены предметы будущих исследований и расставлены приоритеты.

Методы

Председатели рабочей группы вместе с членами совета ISA составили список из 11 тем, которые они посчитали важными и значимыми для диагностики и лечения ХТЭ ЛГ. Члены рабочей группы (27 экспертов и 2 представителя пациентов) были распределены в подгруппы по этим темам (дополнительная табл. S1, <https://erj.ersjournals.com>). Представители каждой из подгрупп выбрали 3 или 4 ключевых вопроса. Выбранные вопросы рассматривались и согласовывались на первой личной встрече в марте 2019 г.; затем были подготовлены отдельные подразделы доклада, которые были представлены и обсуждались на второй личной встрече во время конгресса ERS в Мадриде (сентябрь 2019 г.) и в феврале 2020 г. пересматривались до достижения полного согласия. Итоговый текст доклада (март 2020 г.) внимательно изучен и одобрен всеми соавторами. После утверждения (апрель-май 2020 г.) Комитетом по рекомендациям ERS рукопись была доработана и отправлена в Европейский респираторный журнал (*European Respiratory Journal*). Доклад представлен на виртуальном международном конгрессе ERS в сентябре 2020 г.

Настоящий доклад ERS составлен на базе имеющихся доказательств, обнаруженных в опубликованной литературе, с учетом клинического опыта членов рабочей группы и результатов обсуждений на личных встречах. Члены рабочей группы ознакомились с текущими данными и новыми научными достижениями в соответствующих индивидуальных исследованиях и обзорах по результатам систематического поиска в *MedLine* (через *PubMed*) и *Embase* (через *Ovid*), выполненного несколькими членами в основном без ограничений по датам. Последний поиск проводился в феврале 2020 г. Членами рабочей группы также отслежено цитирование актуальных работ после этой даты и до представления результатов работы комитету ERS в апреле 2020 г. Поиск проводился в литературе на английском языке без ограничений по дате и с использованием термина *chronic thromboembolic pulmonary hypertension* (ХТЭ ЛГ) и ключевых слов для каждого раздела (дополнительная табл. S2). Также выполнен ручной поиск статей, упомянутых в списках литературы.

Резюме тезисов

1. Определения

1.1. У всех пациентов, симптомы у которых можно связать с посттромботическими отложениями на стенках легочных артерий, следует подозревать хроническое тромбоэмболическое заболевание легких (ХТЭ ЛГ) с ЛГ или без таковой. У пациентов с ЛГ предпочтительнее термин ХТЭ ЛГ.

1.2. В определении ХТЭ ЛГ следует учитывать результаты кардиопульмональных нагрузочных тестов (КПНТ) и катетеризации правых отделов сердца (КПОС) с физической нагрузкой (ФН), поскольку при этих обследованиях выявляется основная причина ограниченной переносимости ФН у больных с сопут-

ствующими заболеваниями или без ЛГ в состоянии покоя.

1.3. У многих больных ХТЭ ЛГ можно вернуть к норме среднее давление в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) в покое путем хирургического вмешательства или с помощью мультимодальной стратегии лечения. Это позволяет вернуть пациентам хорошее самочувствие, но вряд ли нормализует состояние всех легочных сосудов.

2. Диагностика

2.1. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (ВПСГ) легких остается наиболее эффективным инструментом скрининга для исключения ХТЭ ЛГ. В комбинации с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) ВПСГ превосходит планарную визуализацию и считается методикой выбора. Врачам, незнакомым с трехмерной анатомией, может быть сложно перейти с планарной визуализации на ОФЭКТ. С целью наиболее точной диагностики они могут репроецировать двухмерные планарные изображения из ОФЭКТ.

2.2. Альтернативные перфузионные методики, такие как двуэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) (МРТ-перфузия), обладают многими теоретическими преимуществами над ВПСГ, однако эти технологии являются более сложными и дорогостоящими, доступны не во всех клиниках и не валидированы при многоцентровых исследованиях. Поэтому на данный момент они не заменяют ВПСГ в клинической практике.

2.3. Для диагностики проксимальной ХТЭ ЛГ подходит высококачественная компьютерно-томографическая (КТ) ангиопульмонография (АПГ), но отрицательный результат даже высококачественной КТ АПГ не исключает ХТЭ ЛГ, поскольку патология дистальных сегментов при использовании этого метода может не выявляться.

2.4. При использовании конусно-лучевой КТ (КЛКТ) и КТ с широкой областью сканирования (томографы с 320 рядами детекторов) могут более точно визуализироваться субсегментарные сосуды. Эти методики используются для навигации в ходе БАП ЛА. Однако технологии не могут быть рекомендованы для рутинного клинического использования, пока их польза не будет валидирована по результатам проспективных исследований.

2.5. МРТ еще не полностью интегрирована в диагностический алгоритм ХТЭ ЛГ, поскольку порядок ее использования сильно зависит от местной практики и применяется в рутинном порядке только в нескольких крупных учреждениях, где накоплен соответствующий опыт.

3. Эпидемиология

3.1. ХТЭ ЛГ — это редкое и не всегда диагностируемое осложнение ТЭЛА, которое врач при первом обращении пациента может ошибочно принять за острую ТЭЛА.

3.2. После острой ТЭЛА часто развиваются стойкие дефекты перфузии, но их клиническая значимость сильно различается – от полностью бессимптомных нарушений до подтвержденной ХТЭ ЛГ.

3.3. Из-за отсутствия данных о естественном течении заболевания отсутствуют доказательства того, что ХТЭ ЛГ без ЛГ является ранней стадией ХТЭ ЛГ.

3.4. По результатам поиска в опубликованной литературе не показаны какие-либо различия в заболеваемости ХТЭ ЛГ в популяции больных с венозными тромбозомболическими осложнениями, получающих антагонист витамина К (АВК) и новые пероральные антикоагулянты, не являющиеся АВК (НОАК), но тщательные исследования этого вопроса не проводились.

3.5. Скрининг на ХТЭ ЛГ может быть эффективным у бессимптомных пациентов с определенными факторами риска, но это предположение не подтверждается никакими данными.

4. Наблюдение после острой тромбозомболии легочной артерии

4.1. Ранняя диагностика ХТЭ ЛГ может повлиять на исходы лечения пациента. Ранняя диагностика возможна у пациентов при острой ТЭЛА и факторах риска ХТЭ ЛГ или результатах лучевой диагностики, позволяющих предположить ХТЭ ЛГ.

4.2. Пациентов с риском ХТЭ ЛГ можно идентифицировать путем точной оценки изображений, полученных методом КТ АПГ для диагностики ТЭЛА, индивидуальных факторов риска ХТЭ ЛГ и симптомов функциональных ограничений и / или правожелудочковой недостаточности на фоне ТЭЛА.

4.3. При обследовании пациентов с подозрением на ХТЭ ЛГ методом выбора считается эхокардиография (ЭхоКГ). Для исключения ХТЭ ЛГ и / или установления альтернативного диагноза можно использовать и другие тесты, такие как критерии исключения ХТЭ ЛГ Лейденского медицинского университета, ВПСГ или КПНТ.

4.4. Оптимальное время для диагностики ХТЭ ЛГ у пациентов с ТЭЛА – это плановое контрольное посещение через 3 мес., но у пациентов с выраженными симптомами или ухудшением состояния обследование может потребоваться раньше.

5. Патофизиология

5.1. Имеющиеся данные позволяют предположить, что при ХТЭ ЛГ возможны поражения сосудов 2 типов – проксимальная фиброзная обструкция крупных эластичных легочных артерий и вторичная микроваскулативная легочных сосудов диаметром < 500 мкм.

5.2. По данным КТ АПГ различаются легочное и бронхиальное кровообращение на морфологическом уровне, в то время как МРТ позволяет визуализировать анатомию и провести полуколичественный анализ степени бронхолегочного шунтирования. Количественно оценить микроваскулопатию не позволяет ни один из этих методов.

5.3. Правый желудочек адаптируется к ХТЭ ЛГ хуже, чем к идиопатической легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), но в значительной степени восстанавливается после успешной ЛТЭЭ.

6. Легочная тромбэндартерэктомия

6.1. Требования к центру проведения ЛТЭЭ основаны только на мнении экспертов. Предложены следующие критерии: ≥ 50 случаев в год и хирург с надлежащей квалификацией.

6.2. С анатомической точки зрения между БАП ЛА и ЛТЭЭ много общего, но хирургическое лечение сегментарного и субсегментарного заболевания рекомендуется проводить в специализированных центрах с большим объемом операций.

6.3. Успешный исход ЛТЭЭ зависит от многих факторов и предполагает большую летальность < 5 %, выживаемость 90 % через 3 года, улучшение функционального класса (ФК) и качества жизни.

6.4. Остаточная ЛГ после ЛТЭЭ встречается примерно в 50 % случаев. Это осложнение лечится с помощью недавно появившихся лекарственных препаратов или БАП ЛА. Имеются некоторые доказательства в пользу этой терапии у симптоматических пациентов с ДЛА_{ср.} > 30 мм рт. ст. после ЛТЭЭ.

7. Баллонная ангиопластика легочной артерии

7.1. Неоперабельные пациенты с ХТЭ ЛГ могут получить пользу от БАП ЛА. Оптимальное лечение ХТЭ ЛГ должно быть выбрано мультидисциплинарной командой путем определения соотношения риск / польза ЛТЭЭ, медикаментозной терапии и БАП ЛА.

7.2. Имеются данные по долгосрочным результатам БАП ЛА до 8 лет после вмешательства. Безопасность и эффективность БАП ЛА коррелируют с опытом центра в проведении этой процедуры.

7.3. Вероятной причиной повреждения легких любой степени тяжести после БАП ЛА является повреждение сосудов, а не реперфузионный отек легких.

7.4. Как и в случае с ЛТЭЭ, успех БАП ЛА определяется надлежащим обучением хирургов в центре, в котором такие операции выполняются с высокой частотой.

8. Медикаментозная терапия

8.1. Согласно действующим рекомендациям, пациенты с ХТЭ ЛГ должны получать пожизненную антикоагулянтную терапию. Преимущественно применяются АВК, но все чаще используются НОАК; опасный по их безопасности по настоящий момент не возникло. НОАК противопоказаны при антифосфолипидном синдроме.

8.2. Риоцигуат (пероральный стимулятор гуанилатциклазы) и трепростинил (аналог простаглицлина для подкожного применения) одобрены для пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ. При ХТЭ ЛГ также применяются другие ЛАГ-специфические

препараты, но вне утвержденных показаний к применению.

8.3. Комбинированная пероральная терапия — обычная практика у больных ХТЭ ЛГ с тяжелыми гемодинамическими нарушениями.

8.4. После успешного выполнения БАП ЛА и / или ЛТЭЭ обычно оценивается возможность прекращения ЛАГ-специфической терапии.

9. Мультиmodalная стратегия лечения

9.1. Единое мнение по критериям отбора пациентов для мультиmodalной терапии отсутствует. Критерии зависят от опыта и суждений специалистов центра лечения ХТЭ ЛГ. Решение о применении мультиmodalной стратегии лечения в экспертных центрах принимает мультидисциплинарная команда.

9.2. Отсутствуют убедительные доказательства полезности фармакологического лечения перед операцией у пациентов с операбельной ХТЭ ЛГ. Тем не менее в экспертных центрах иногда у отдельных пациентов из группы высокого риска (с высоким предоперационным легочным сосудистым сопротивлением — ЛСС) по решению мультидисциплинарной команды применяется переходная ЛАГ-специфическая терапия.

9.3. Необходимо изучить роль БАП ЛА в качестве переходной терапии перед ЛТЭЭ у пациентов со смешанными доступными и недоступными для хирургического вмешательства поражениями. Потенциальную пользу гибридных процедур — сочетания ЛТЭЭ и БАП ЛА — у таких пациентов еще предстоит подтвердить по результатам клинических исследований. Недостаточно также доказательств пользы БАП ЛА в качестве процедуры спасения при ранней неэффективности ЛТЭЭ. У пациентов с персистирующей симптоматической ЛГ после ЛТЭЭ обычно проводится дополнительная БАП ЛА, чаще всего — в сочетании с ЛАГ-специфической медикаментозной терапией.

9.4. Большинство членов рабочей группы перед БАП ЛА для повышения безопасности вмешательства проводится ЛАГ-специфическая терапия, хотя никаких клинических исследований, по данным которых было бы показано снижение частоты осложнений БАП ЛА при использовании этого подхода, не обнаружено. По некоторым данным, при комбинации ЛАГ-специфической терапии и БАП ЛА отмечаются лучшие результаты, чем только при медикаментозной терапии.

10. Реабилитация

10.1. Хотя характер упражнений при ХТЭ ЛГ несколько отличается от такового при ЛАГ, есть основания полагать, что положительные эффекты реабилитации при этих патологиях сходны.

10.2. Реабилитация пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ представляется эффективной и безопасной.

10.3. По данным большинства опорных исследований реабилитации при ХТЭ ЛГ и ЛАГ, пациенты проходили практическое обучение в специализиро-

ванных учреждениях третичного уровня. По данным небольших нерандомизированных исследований показано, что реабилитация на дому также может быть эффективной и безопасной.

10.4. Стандартом лечения больных ХТЭ ЛГ после ЛТЭЭ или БАП ЛА можно считать тщательно контролируемую программу реабилитации низкой интенсивности.

11. Глобальные направления исследований

11.1. Для новых генетических открытий и прогресса фундаментальной науки необходимо наладить международное сотрудничество через биобанкинг, чтобы исследователи могли получить доступ к данным большого числа пациентов. Интеграция клинических и омных показателей позволит выявить клинически ценные диагностические сигнатуры и пути для разработки новых вмешательств.

11.2. Существует потребность в изучении особенностей ХТЭ ЛГ у детей с помощью проспективного глобального реестра.

Все члены рабочей группы раскрыли свои конфликты интересов до начала проекта и при подаче рукописи на публикацию.

1. Определения

1.1. Текущее определение: есть ли необходимость в его изменении с учетом новых методов диагностики и предлагаемого снижения порога среднего давления в легочной артерии для установления диагноза легочная гипертензия? К какой категории лучше отнести симптоматических пациентов с посттромботическими отложениями, но без легочной гипертензии в покое?

В настоящее время при симптоматической хронической тромбоэмболической окклюзии легочных артерий в зависимости от наличия или отсутствия ЛГ в покое используются 2 термина — ХТЭ ЛГ и хроническое тромбоэмболическое заболевание (ХТЭЗ).

В определении, приведенном в рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии ESC / ERS (2015) [1], говорится, что диагноз ХТЭ ЛГ основывается на результатах обследования после ≥ 3 мес. эффективной антикоагулянтной терапии, которая позволяет отличить эту патологию от подострой ТЭЛА. Критерии установления диагноза: ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. при давлении заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст., дефекты перфузии на снимках легких без соответствующих дефектов вентиляции и специфические диагностические признаки ХТЭ ЛГ по данным мультidetекторной КТ АПГ, МРТ или обычной легочной киноангиографии, такие как кольцевидные стенозы, линейные и сетчатые дефекты наполнения, хронические полные окклюзии (мешкообразные или клиновидные поражения).

Позже по данным когортных исследований показано, что у симптоматических пациентов с ограниченной переносимостью ФН наблюдались такие же обструктивные поражения, что и при ХТЭ ЛГ, но без ЛГ

в состоянии покоя [2, 3]. Им может быть полезно то же лечение, включая пожизненную антикоагулянтную терапию, ЛТЭЭ и БАП ЛА. Предложенный авторами отчета термин «хроническое тромбоэмболическое заболевание» – расплывчатый, поскольку не указывает явно на легочные сосуды.

Единственная разница между ХТЭ ЛГ и ХТЭЗ – это наличие или отсутствие ЛГ в состоянии покоя. На основании научных доказательств предложено при определении ЛГ снизить пороговое значение ДЛА_{ср.} с 25 до 21 мм рт. ст., а в определении прекапиллярной ЛГ снизить пороговое значение ЛСС с 3 до 2 единиц Вуда [4]. Если эти сниженные пороги будут приняты в разрабатываемых рекомендациях, то, возможно, вместо диагноза ХТЭЗ будут ставиться диагнозы ХТЭ ЛГ [2, 5–9] (дополнительная табл. S3).

Для решения этой терминологической дилеммы проведен опрос членов рабочей группы. После сопоставления всех предложенных названий общей нозологии и ее вариантов с ЛГ или без таковой проведено голосование в три раунда до достижения консенсуса. Для всех пациентов с симптомами, у которых после ≥ 3 мес. эффективной антикоагуляции наблюдаются дефекты перфузии без соответствующих дефектов вентиляции на ВПСГ и специфические признаки организованных фиброзных сгустков при КТ АПГ, МРТ или обычной киноангиографии легких, например, кольцевидные стенозы, линейные и сетчатые дефекты наполнения, хронические общие окклюзии (мешкообразные или клиновидные поражения), специалистами рабочей группы выбран общий термин – ХТЭ ЗЛ. При любом из предлагаемых определений этот термин охватывает и некоторые случаи без ЛГ в покое. Для остальных случаев сохранен термин ХТЭ ЛГ. ЛГ в состоянии покоя у таких пациентов может быть следствием не только обструкции проксимальных сосудов организованными тромбами, но и вторичной микроваскулопатии и основного заболевания легких или левых отделов сердца.

1.2. Следует ли включать в определение кардиопульмональные нагрузочные тесты и катетеризацию правых отделов сердца с физической нагрузкой и с какими пороговыми значениями?

Поскольку симптомы ХТЭ ЛГ появляются во время физических упражнений, тесты, проводимые в покое, включая КПОС, могут быть недостаточно чувствительными. Недавно сформулированные долгожданные критерии ЛГ при ФН не оптимальны для выявления «хронической тромбоэмболической легочной гипертензии при физической нагрузке», поскольку при этом учитываются общее ЛСС (ДЛА_{ср.} / сердечный выброс), а не ЛСС, пренебрегая изменениями ДЗЛА при ФН [10]. Однако надежное измерение ДЗЛА при максимальной ФН может быть затруднено из-за значительных колебаний внутригрудного давления в процессе дыхания. Большое внимание уделяется применению КПНТ, выполняемым не только с прогностическими целями, но и для дифференциальной диагностики одышки у лиц с подозрением на заболевание легочных сосудов [11–15].

Диагностические параметры пациентов-кандидатов на КПНТ отражают неэффективную вентиляцию и включают высокий угловой коэффициент вентиляционного эквивалента по углекислому газу (взаимосвязь минутной вентиляции и выработки углекислого газа) и низкое давление углекислого газа в конце выдоха, которое еще больше снижается при ФН [16]. Оба показателя выглядят многообещающими для дифференциальной диагностики симптоматических пациентов без ЛГ или только при легкой ее степени, у которых снимки могут указывать на ХТЭ ЗЛ. Кроме того, непонятно, можно ли диагностировать ХТЭ ЛГ по характерным внутрисосудистым изменениям на снимках у пациентов, у которых также повышено давление наполнения левого желудочка. Остается неясным, приведет ли устранение прекапиллярной обструкции к застою в легких или наоборот, улучшит кардиореспираторный резерв за счет восстановления кровотока через вентилируемые участки легких с недостаточной перфузией.

Благодаря новым инструментам визуализации и растущему опыту специалистов по лучевой диагностике в центрах по ХТЭ ЛГ выявляются пациенты с хронической тромбоэмболической обструкцией, которая с клинической точки зрения проявляется как острая ТЭЛА, или с давней прогрессирующей ограниченной переносимостью ФН. Согласно определению, диагноз ХТЭ ЛГ устанавливается после 3 мес. антикоагулянтной терапии. Это, безусловно, по-прежнему оправдано у гемодинамически стабильных пациентов и тех, чье состояние явно улучшилось во время начальной антикоагулянтной терапии. Тем не менее в отдельных тяжелых случаях со значимым вкладом однозначных хронических внутрисосудистых изменений опытной группой специалистов по ХТЭ ЛГ может быть установлен диагноз и назначено специфическое лечение ХТЭ ЛГ независимо от продолжительности антикоагулянтной терапии.

1.3. Можно ли вылечить хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию?

Несмотря на оптимальное и очевидно успешное хирургическое, интервенционное и медикаментозное лечение, легочное кровообращение возвращается к норме не полностью, что можно установить по результатам ВПСГ во время дальнейшего наблюдения. Таким образом, терапия может помочь больным ХТЭ ЛГ чувствовать себя здоровыми, но вряд ли полностью вылечит все пораженные легочные сосуды – артерии, вены и системные коллатерали [17, 18]. Кроме того, возможность достижения нормальной продолжительности жизни после лечения несколько ограничена потенциальными осложнениями пожизненной антикоагулянтной терапии.

Тезисы: определения

1.1. У всех пациентов, симптомы у которых можно связать с посттромботическими отложениями на стенках легочных артерий, следует подозревать ХТЭ ЗЛ с ЛГ или без таковой. У пациентов с ЛГ предпочтительный термин – ХТЭ ЛГ.

1.2. В определении ХТЭ ЗЛ следует учитывать результаты КПНТ и КПОС с ФН, поскольку эти обследования помогают выявить основную причину ограниченной переносимости ФН у больных с сопутствующими заболеваниями или у лиц без ЛГ в состоянии покоя.

1.3. У многих больных ХТЭ ЛГ можно вернуть к норме показатель ДЛА_{ср.} в покое путем хирургического вмешательства или с помощью мультимодальной стратегии лечения. Это позволяет вернуть пациентам хорошее самочувствие, но вряд ли нормализует состояние всех легочных сосудов.

Предложения для будущих исследований определения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии:

- установить и валидировать пороговые значения результатов КПНТ и КПОС с ФН для определения ХТЭ ЗЛ;
- сформулировать определения ХТЭ ЛГ и ХТЭ ЗЛ у пациентов с сопутствующим существенным заболеванием правых отделов сердца и / или легких.

2. Диагностика

У пациентов с ЛГ подозревается ХТЭ ЛГ, когда по данным ВПСГ выявляются дефекты перфузии без соответствующих дефектов вентиляции, которые подтверждаются при КПОС и визуализации легочных сосудов [1, 19, 20]. С учетом крупных достижений в области технологий визуализации специалистами рабочей группы обсуждались следующие аспекты.

2.1. Следует ли заменить вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию однофотонной эмиссионной компьютерной томографией?

ВПСГ неизменно признается наиболее эффективным инструментом скрининга в алгоритме диагностики ХТЭ ЛГ [1]. В клинической практике имеется тенденция к замене планарной ВПСГ методом ОФЭКТ. Хотя большинство систематических обзоров и мета-анализов, подтверждающих превосходство ОФЭКТ над планарной визуализацией, проводились по данным больных острой ТЭЛА [21–23], показана большая чувствительность ВПСГ методом ОФЭКТ по отношению к ХТЭ ЛГ [24]. При ВПСГ методом ОФЭКТ требуется меньшая доза изотопов для установления верного диагноза [22]. При добавлении к ВПСГ методом ОФЭКТ низкодозной КТ улучшается специфичность выявления сопутствующего заболевания паренхимы легких [25]. По данным количественной ОФЭКТ оценивается степень тяжести ХТЭ ЛГ [26]. По результатам обзора опубликованной литературы [23–28], а также клинической практики (дополнительная табл. S4), большинством членов рабочей группы методикой выбора признана ВПСГ методом ОФЭКТ с упрощенными дихотомическими критериями интерпретации снимков. Авторы признают, что переход от планарной визуализации к ОФЭКТ может быть непростым, особенно для клиницистов, не знакомых с трехмерной анатомией. Для сохранения точности диагностики они могут репроецировать двумерные плоские изображения из данных ОФЭКТ [27] (рис. 1).



Рис. 1. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия. А: I – передняя и задняя проекции перфузии, полученные с помощью планарной вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии; II – отдельные изображения перфузии правого легкого у женщины 60 лет с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией во фронтальной, аксиальной и сагиттальной проекциях, полученные при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Показаны двусторонние нарушения перфузии. В большей части левого легкого перфузия отсутствует. На снимках, полученных с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, нарушения перфузии в правом легком видны гораздо лучше, чем на планарных изображениях. В – планарные изображения той же пациентки, воспроизведенные по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии: I – перфузия; II – вентиляция
Примечание: ^{99m}Tc – технеций-99m; МАА – макроагрегированный альбумин; ^{81m}Kr – криптон-81m.

Figure 1. Ventilation/perfusion (V/Q) scan. A, I, Anterior and posterior views from a planar V/Q perfusion scan and II, selected coronal, axial and sagittal perfusion images of the right lung from the corresponding single photon emission computed tomography (SPECT) show bilateral perfusion defects in a 60-year-old female with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Most of the left lung is nonperfused. The perfusion defects in the right lung are much better delineated on the SPECT series compared to the planar images. B, Simulated planar images generated from the SPECT data in the same patient for I, perfusion and II, ventilation

Notes: ^{99m}Tc, technetium-99m; МАА, macroaggregated albumin; ^{81m}Kr, krypton-81m.

2.2. Являются ли двуэнергетическая компьютерная томография или магнитно-резонансная перфузионная ангиография практической альтернативой вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии в диагностике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?

За десятилетие, прошедшее с появления ДЭКТ, ее роль в диагностике ХТЭ ЛГ изменилась благодаря способности показывать артериальную перфузию паренхимы и измерять дилатационный резерв. Карты

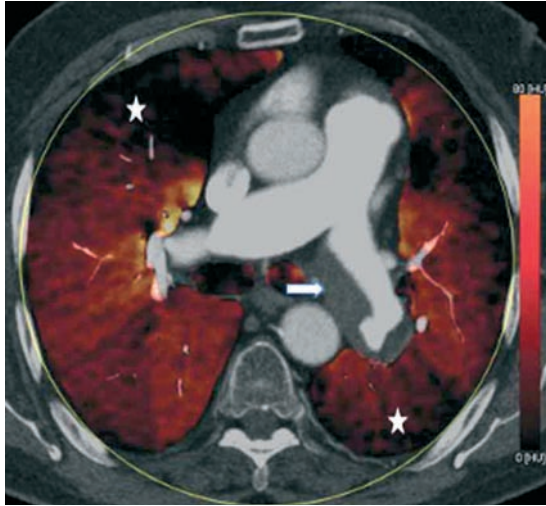


Рис. 2. Двуэнергетическая компьютерная томограмма в аксиальной проекции (мужчина 50 лет с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией). Визуализируется эксцентрический тромб (стрелка) в левой главной легочной артерии, простирающийся в нижнедолевую артерию, и соответствующий дефект перфузии в левой нижней доле (*). Также следует обратить внимание на дефект перфузии в правом легком (*)

Figure 2. Dual-energy computed tomography (DECT). Axial view of a DECT image from a 50-year-old male with chronic thromboembolic pulmonary hypertension demonstrates eccentric thrombus (arrow) in the left main pulmonary artery extending into the lower lobe artery with corresponding perfusion defect in the left lower lobe (*). Also note the perfusion defect in the right lung (*)

распределения йода при ДЭКТ визуализируют распределение йода в паренхиме и являются суррогатными маркерами перфузии тканей легких [29].

На ДЭКТ-сканах визуализируется картина ХТЭ ЛГ, которая в значительной степени отличается от таковой при ЛАГ [30] (рис. 2). При ДЭКТ дифференцируется острая ТЭЛА и ХТЭ ЛГ по величине ослабления излучения эмболом [31]. Кроме того, с помощью ДЭКТ возможно обнаружить дистальную ХТЭ ЛГ, поскольку при этом выявляются дефекты перфузии даже при отсутствии видимых морфологических патологий артерий [32]. При автоматической количественной оценке карт объема перфузируемой крови в тканях легких (*perfused blood volume* – RBV) объективно оценивается степень тяжести ХТЭ ЛГ [33, 34]. Проведено несколько небольших исследований, в которых сравнивались картирование RBV с изображениями ВПСГ методом планарной визуализации и ОФЭКТ, по данным которых корреляция результатов была от средней до хорошей [30, 35–38]. Отсутствие полной корреляции неудивительно, поскольку эти методики неэквивалентны с физиологической точки зрения.

Члены рабочей группы признают преимущества ДЭКТ, в т. ч. возможность получать анатомические и функциональные данные для диагностики ХТЭ ЛГ в рамках одного обследования, но в настоящее время они по разным причинам не могут заменить ВПСГ этим методом в своей практике (дополнительная табл. S4). Основные ограничения – отсутствие системы КТ, способной выполнять ДЭКТ, и дополнительные расходы. Кроме того, отсутствуют стандартизованные протоколы получения последовательных и воспроизводимых изображений методом RBV. Для преодоления этих ограничений и валидации роли ДЭКТ при ХТЭ ЛГ необходимы дальнейшие исследования.

Динамическая контрастная МР-перфузия – это получение трехмерных данных с задержкой дыха-



Рис. 3. Магнитно-резонансная перфузия и ангиография: А – 70-летний мужчина с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с крупными двусторонними дефектами перфузии в обеих нижних долях на магнитно-резонансной перфузии; В – по данным соответствующей магнитно-резонансной ангиографии продемонстрированы значительные трифуркационные сетки в обеих нижних долях; С – высокая степень совпадения с данными вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии (перфузионный компонент, передняя проекция)

Figure 3. Magnetic resonance (MR) perfusion and angiography. A, 70-year-old male with chronic thromboembolic pulmonary hypertension with large bilateral perfusion defects in both lower lobes on the MR perfusion; B, the corresponding MR angiography demonstrates significant trifurcation webs in both lower lobes. C, There is good concordance with ventilation/perfusion scintigraphy (perfusion component, anterior view)

ния во время первого прохождения гадолиния. Чувствительность метода по отношению к ХТЭ ЛГ сопоставима с таковой при планарной визуализации и выше таковой – при ВПСГ методом ОФЭКТ [39, 40] (рис. 3). Использованию динамической контрастной МР-перфузии в качестве инструмента скрининга в первую очередь мешает отсутствие во многих клиниках необходимого оборудования и сотрудников соответствующей квалификации. Для использования МРТ в качестве единственного визуализационного обследования при ХТЭ ЛГ в рутинной практике нужно решить и другие проблемы, такие как технические требования и трудности обследования паренхимы легких.

2.3. Достаточно ли высококачественной компьютерно-томографической ангиопульмонографии для установления диагноза или существует необходимость в цифровой субтракционной ангиографии?

Благодаря непрерывному развитию технологий изменяется роль КТ в алгоритме диагностики ХТЭ ЛГ. Современная КТ АПГ может не уступать ВПСГ в диагностике ХТЭ ЛГ [41]. Основным ее недостаток в том, что отрицательный результат КТ АПГ не позволяет исключить ХТЭ ЛГ, поскольку этот метод может не показать заболевание мелких сосудов. Место КТ АПГ в диагностике зависит от качества технической системы, а также осложняется непоследовательной интерпретацией снимков в центрах, не специализирующихся на ХТЭ ЛГ [42]. По результатам недавнего метаанализа объединенных данных по отдельным сосудам, чувствительность высококачественной КТ-ангиографии относительно обнаружения ХТЭ ЛГ составила 99 %, а специфичность – 97 % [43]. В некоторых специализирующихся на ХТЭ ЛГ центрах с большим потоком больных для оценки их операбельности по данным КТ определяются местоположение и степень тяжести поражений.

Большинством членов рабочей группы (дополнительная табл. S5) в качестве хорошего неинвазивного альтернативного метода диагностики проксимальной ХТЭ ЛГ используется высококачественная КТ АПГ. Кроме того, КТ АПГ используется опытными операторами для оценки возможности проведения ЛТЭЭ в отдельных случаях проксимальных поражений.

2.4. Роль новых достижений в области компьютерной томографии, таких как конусно-лучевая компьютерная томография и компьютерная томография с широкой областью сканирования

КЛКТ с плоским цифровым детектором – это недавняя инновация, которую можно использовать в сочетании с С-дугой для проведения проекционной рентгенографии, рентгеноскопии, цифровой субтракционной ангиографии (ЦСА) и волюметрической КТ. При КЛКТ лучше определяются границы дистальных очагов поражения при ХТЭ ЛГ (рис. 4). В отличие от ЦСА и традиционной КТ, КЛКТ более чувствительна по отношению к патологиям субсегментарных артерий и позволяет обнаружить и охарактеризовать эти поражения более точно, чем при помощи селективной ангиографии [44–47]. КЛКТ – полезный ин-

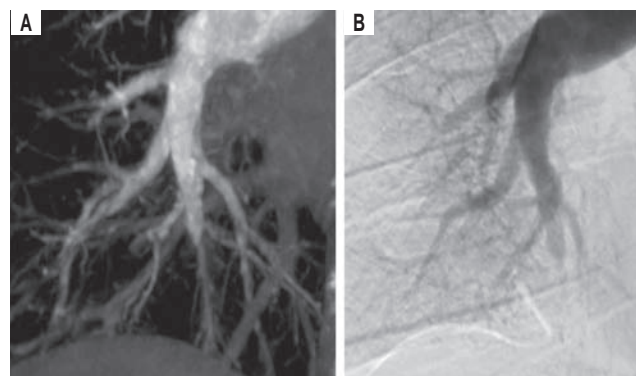


Рис. 4. Конусно-лучевая компьютерная томография. По данным, полученным с помощью: А – конусно-лучевой компьютерной томографии, В – обычной катетерной ангиографии легочной артерии, у 45-летнего мужчины с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией продемонстрировано, что при конусно-лучевой компьютерной томографии получают более детальные изображения патологии сегментарных и субсегментарных легочных артерий

Figure 4. Cone beam computed tomography. Selected images from A, cone beam computed tomography and B, corresponding conventional catheter pulmonary angiography in a 45-year-old male with chronic thromboembolic pulmonary hypertension to illustrate the superior depiction of the pulmonary arterial abnormalities at the segmental and the subsegmental level on the cone beam computed tomography

струмент для навигации в ходе БАП ЛА, поскольку позволяет получить нужные рабочие проекции и проводить целенаправленную выборочную визуализацию и лечение. БАП ЛА под контролем КЛКТ [48, 49] или синхронизированной с электрокардиографией (ЭКГ) при КТ с широкой областью сканирования (320 рядов детекторов) [50] эффективна и в высшей степени безопасна. В каждом отдельном случае эти преимущества должны превышать риски, связанные с инвазивным характером КЛКТ. Литературные данные по дозам излучения в ходе КЛКТ у пациентов с ХТЭ ЛГ ограничены, но ясно, что доза будет различаться в зависимости от используемого протокола. В среднем она составляет около 3 мЗв [44].

Таким образом, эти высокотехнологичные методы позволяют лучше рассмотреть анатомию для диагностики и лечения ХТЭ ЛГ, однако они являются дорогостоящими и недоступны широкому кругу клиник. Поскольку они все еще развиваются, стандартизованный протокол их использования отсутствует. Технология не может быть рекомендована для рутинного клинического использования, пока ее польза не будет подтверждена результатами проспективных исследований.

2.5. Зачем в алгоритм диагностики включена магнитно-резонансная томография сердца?

Для диагностики ХТЭ ЛГ и дальнейшего наблюдения хорошо подходит МРТ, но она еще не полностью интегрирована в алгоритм. Ее использование в значительной степени зависит от местной практики. В рутинной практике МРТ используется только в нескольких крупных учреждениях, где накоплен соответствующий опыт.

Магнитно-резонансная ангиография для диагностики

При использовании комплексного пошагового протокола МР-перфузии с последующей МР-ан-

гиографией с высоким пространственным разрешением повышается точность диагностики. Для оценки сложной анатомии сосудов важно просмотреть исходные изображения и использовать многоплоскостные реформации. Обзор дерева легочной артерии обеспечивают проекции максимальной интенсивности МР-ангиографии в формате, сравнимом с ЦСА.

При перфузионной МРТ в отношении обнаружения ХТЭ ЛГ отмечается чувствительность 97 %, специфичность – 92 %, положительная прогностическая ценность – 95 % и отрицательная прогностическая ценность – 96 %, что сопоставимо с результатами ВПС и КТ АПГ [40]. По данным сравнительного исследования эффективности МР-ангиографии легких с контрастным усилением (*Contrast-enhanced MR-Angiography – CE-MRA*), КТ АПГ и ЦСА чувствительность и специфичность в отношении диагностики ХТЭ ЛГ составили 83,1 и 98,6 % – на уровне главных и долевых артерий и 87,7 и 98,1 % – на уровне сегментарных артерий соответственно, однако отмечены лучшие показатели ЦСА в отношении субсегментарных артерий [51]. Кроме того, показано, что при CE-MRA проксимальная и дистальная ХТЭ ЛГ выявляется с высокими чувствительностью и специфичностью – 98 и 94 % соответственно [52].

Функция правого желудочка при оценке степени тяжести легочной гипертензии на момент установления диагноза

МРТ сердца является эталоном для оценки размера правого желудочка (ПЖ) и систолической функции [53]. Эта методика позволяет последовательно получать точную оценку функции ПЖ при диагностическом обследовании и последующем наблюдении больных ХТЭ ЛГ. МРТ использовалась для неинвазивной оценки технического успеха ЛТЭЭ, о котором говорит обратное ремоделирование ПЖ, устранение асинхронии межжелудочковой перегородки и улучшение легочного клиренса [54–56]. У пациентов с неоперабельным заболеванием при МР сердца показано обратное ремоделирование ПЖ после БАП ЛА [57]. Отсроченное контрастирование гадолинием в области межжелудочковой перегородки, граничащей со свободной стенкой ПЖ, тесно связано с повышением ДЛА_{ср}, но прогностическое значение этого признака остается неопределенным ввиду отсутствия точной оценки его распространенности при ХТЭ ЛГ. У 97 % больных ХТЭ ЛГ ($n = 39$) из реестра ASPIRE [52] выявлено контрастирование области межжелудочковой перегородки, граничащей со свободной стенкой ПЖ. Сделан вывод, что это очень чувствительный показатель сильного увеличения постнагрузки ПЖ. С помощью методов параметрического картирования показано, что нативные значения T1 в перегородке повышены при ХТЭ ЛГ даже в отсутствие отсроченного контрастирования гадолинием [58]. Необходимы более масштабные исследования количественной оценки фиброза межжелудочковой перегородки в качестве инструмента прогнозирования и мониторинга терапии.

Является ли неинвазивное (на основе данных магнитно-резонансной томографии) измерение гемодинамиче-

ских параметров наиболее эффективным? Возможно ли заменить катетеризацию правых отделов сердца данными магнитно-резонансной томографии?

Попытки коррелировать гемодинамические параметры по данным МРТ и КПОС до сих пор имели небольшой успех [52, 59–64]. Представлены различные многопараметрические модели для оценки ДЛА_{ср} и ЛСС по данным МРТ сердца, но валидация этого подхода затрудняется небольшим числом сопоставимых исследований и проспективных клинических когорт. Однако вполне вероятно, что такие преимущества МРТ, как визуализация деформации, параметрическое картирование и четырехмерная МРТ потока, могут быть полезны при расчете ключевых показателей для скрининга и мониторинга ХТЭ ЛГ.

МРТ обладает потенциалом неинвазивного комплексного решения для диагностики и последующего наблюдения больных ХТЭ ЛГ, но в клиническом сообществе широко распространено неприятие этого метода из-за субъективных, а также реальных проблем, касающихся доступа к технологии, предвзятости в отношении длительности сбора данных и отсутствия опыта их интерпретации. Для смены подходов и рутинной интеграции МРТ в алгоритм диагностики ХТЭ ЛГ необходимы многоцентровые проспективные исследования и специальное обучение.

2.6. Алгоритм диагностики

На рис. 5 показан используемый членами рабочей группы в их практике алгоритм диагностики ХТЭ ЛГ с учетом обобщенных последних данных.

Тезисы: диагностика

2.1. ВПСГ легких остается наиболее эффективным инструментом скрининга для исключения ХТЭ ЗЛ. ВПСГ в комбинации с ОФЭКТ превосходит планарную визуализацию и считается методикой выбора. Врачам, не знакомым с трехмерной анатомией, может быть сложно перейти с планарной визуализации на ОФЭКТ. Они могут репроецировать двухмерные планарные изображения из ОФЭКТ, чтобы не потерять в точности диагностики.

2.2. Альтернативные перфузионные методики, такие как ДЭКТ и МРТ-перфузия, обладают многими теоретическими преимуществами над ВПСГ, но эти технологии являются более сложными и дорогостоящими, доступны не во всех клиниках и не валидированы в многоцентровых исследованиях. Поэтому на данный момент они не заменяют ВПСГ в клинической практике.

2.3. Для диагностики проксимальной ХТЭ ЛГ подходит высококачественная КТ АПГ, но отрицательный результат КТ АПГ, даже высококачественной, не исключает ХТЭ ЛГ, поскольку при использовании этого метода может не визуализироваться патология дистальных сегментов.

2.4. При КЛКТ и КТ с широкой областью сканирования более точно визуализируются субсегментарные сосуды. Эти методики используются для навигации в ходе БАП ЛА. Технологии не могут быть рекомендованы для рутинного клинического использования,

пока их польза не будет валидирована в проспективных исследованиях.

2.5. МРТ еще не полностью интегрирована в диагностический алгоритм ХТЭ ЛГ, потому что порядок ее использования сильно зависит от местной практики, и применяется в рутинном порядке только в нескольких крупных учреждениях, где накоплен соответствующий опыт.

Предложения для будущих исследований диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии:

- валидация ДЭКТ в качестве инструмента скрининга и диагностики ХТЭ ЛГ в проспективных многоцентровых исследованиях;
- валидация МРТ (перфузия, ангиография и параметрические модели) в качестве инструмента скрининга, диагностики и оценки степени тяжести ХТЭ ЛГ в проспективных многоцентровых исследованиях.

3. Эпидемиология

3.1. Заболеваемость и распространенность: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия —

осложнение острой тромбоэмболии легочной артерии или ее часто ошибочно принимают за тромбоэмболию легочной артерии?

Распространенность ХТЭ ЛГ в общей популяции трудно оценить, поскольку заболевание встречается редко и врачами не всегда устанавливается правильный диагноз. Некоторая информация может быть получена из национальных регистров ЛГ, в которых диагноз ХТЭ ЛГ установлен у примерно 20 % пациентов, направленных в основные центры по ЛГ [65]. Примерная распространенность ХТЭ ЛГ колеблется от 3,2 на 1 млн в Испанском регистре до 38 на 1 млн — в Национальном регистре больных легочной гипертензией Великобритании [66, 67]. По результатам эпидемиологического анализа бремени ХТЭ ЛГ в разных странах ее распространенность составила от 19 случаев на 1 млн в Японии до 30–50 случаев на 1 млн — в США и Европе [68]. По данным недавнего исследования, распространенность ХТЭ ЛГ оценивалась по диагнозам, поставленным с использованием алгоритма выявления заболевания французской исчерпывающей базы данных по выпискам из больниц (*Programme National de Médicalisation des Systèmes d'Information — PMSI*) [69]. По результатам анализа данных пациентов

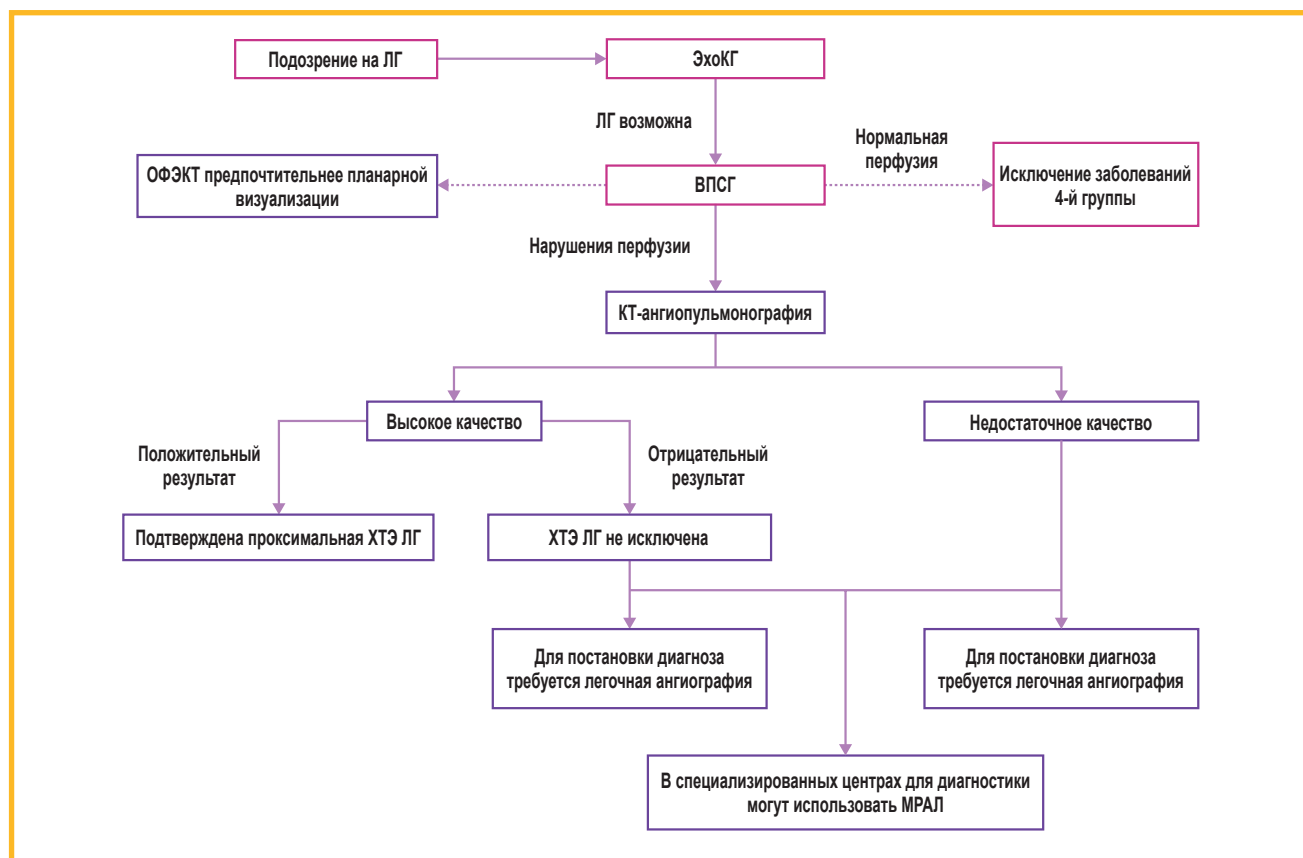


Рис. 5. Алгоритм диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, используемый членами рабочей группы. Описан текущий подход членов рабочей группы к диагностике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, который не является общей рекомендацией

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия; ЭхоКГ — эхокардиография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ВПСГ — вентиляционно-перфузионная скintiграфия; ХТЭ ЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; КТ — компьютерная томография; МРАЛ — магнитно-резонансная ангиография легких.

Figure 5. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnostic algorithm used by task force members. The figure describes the current practice of how the members of the task force diagnose chronic thromboembolic pulmonary hypertension and is not intended as a general recommendation

($n = 3\,138$), госпитализированных по поводу ХТЭ ЛГ в 2015 г. во Франции, с допущением, что их госпитализировали не реже 1 раза в год, распространенность ХТЭ ЛГ составила 47 случаев на 1 млн (диапазон — 43–50 случаев на 1 млн).

ХТЭ ЛГ обычно считается осложнением острой ТЭЛА. У 50–75 % больных ХТЭ ЛГ в анамнезе задокументирована острая ТЭЛА [70–72]. У 15 % японских пациентов в анамнезе отмечена только острая ТЭЛА [73], что подтверждает гипотезу о другом фенотипе ХТЭ ЛГ в японской популяции, которая также отличается преобладанием женщин, меньшей долей коагулопатий [72] и меньшим количеством проксимальных тромбов и свежих красных компонентов тромба в образцах, взятых во время ЛТЭЭ [74].

Кумулятивная заболеваемость ХТЭ ЛГ после острой ТЭЛА точно не установлена. Сообщалось, что в первые 2 года после симптоматической ТЭЛА она составляет 0,1–11,8 % [75–79]. Такой широкий диапазон можно объяснить систематической ошибкой при направлении больных на дальнейшее обследование, малочисленностью ранних симптомов и трудностью дифференциации симптомов острой ТЭЛА и ранее существовавшей ХТЭ ЛГ [77–79]. По данным систематического обзора и метаанализа исследований с последовательным набором пациентов с ТЭЛА, которые затем наблюдались по поводу ХТЭ ЛГ (16 исследований с участием 4 047 пациентов с ТЭЛА, которые наблюдались > 2 лет), заболеваемость ХТЭ ЛГ в популяции всех включенных пациентов составила 0,56 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,1–1,0 %). У лиц, выживших после ТЭЛА, и больных без серьезной сопутствующей патологии заболеваемость ХТЭ ЛГ составила 3,2 % (95%-ный ДИ — 2,0–4,4 %) и 2,8 % (95%-ный ДИ — 1,5–4,1 %) соответственно [79]. Предполагается, что в повседневной клинической практике заболеваемость составляет примерно 3 % в каждой из категорий выживших. Отмечено, что по данным исследований диагностики ХТЭ ЛГ с помощью тестов, отличных от КПОС, получена завышенная заболеваемость ХТЭ ЛГ, что подчеркивает необходимость точного обследования пациентов, у которых сохраняются симптомы после острой ТЭЛА. Однако в последующем многоцентровом обсервационном исследовании скрининга на ХТЭ ЛГ после ТЭЛА (скрининг проводился через 6, 12 и 24 мес. с использованием пошагового алгоритма, включающего опрос по телефону на предмет одышки, ЭхоКГ, КПОС и подтверждение ХТЭ ЛГ с помощью лучевой диагностики) заболеваемость ХТЭ ЛГ составила 3,7 на 1 000 пациенто-лет, а кумулятивная заболеваемость за 2 года — 0,79 % [80].

Наконец, имеются очень веские аргументы в пользу того, что врачи часто принимают ХТЭ ЛГ за ТЭЛА [75, 77, 79]. В рамках проспективного многоцентрового исследования, проведенного в 3 центрах Франции, наблюдались пациенты с острой ТЭЛА ($n = 146$). Медиана продолжительности наблюдения составила 26 мес. Диагноз ХТЭ ЛГ установлен у 7 больных (частота — 4,8 %; 95%-ный ДИ — 2,3–9,6 %). Предположительно, по данным ЭхоКГ и КТ, у большинства пациентов во время острой ТЭЛА отмечалась ранее не выявлен-

ная ЛГ. Таким образом, первые клинические проявления ХТЭ ЛГ могут быть сходны с таковыми при острой ТЭЛА [77].

3.2. Сколько пациентов со стойкими дефектами перфузии после острой тромбоэмболии легочной артерии страдают хроническим тромбоэмболическим заболеванием легких?

По данным ВПСГ, стойкие дефекты перфузии после острой ТЭЛА отмечаются в ≤ 50 % случаев [81–83], но клиническая значимость этих дефектов различная. В некоторых исследованиях сообщалось о влиянии остаточной обструкции на легочную гемодинамику, ФК, переносимость ФН и исходы лечения [83, 84], тогда как по результатам проведенного позже исследования ELOPE не показано корреляции остаточной обструкции с переносимостью ФН [85]. Некоторые из этих «стойких дефектов перфузии» также могут предшествовать острой ТЭЛА, что не позволяет сделать однозначный вывод. Согласно пирамидальному графику распространенности осложнений острой ТЭЛА *M. Delcroix et al.* [65], ХТЭ ЗЛ без ЛГ, вероятно, встречается чаще, чем ХТЭ ЛГ. Распространенность ХТЭ ЛГ после ТЭЛА у выживших составляет 2–3 % [79], а распространенность ХТЭ ЗЛ, вероятно, выше.

3.3. Является ли хроническое тромбоэмболическое заболевание легких без легочной гипертензии ранней стадией хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?

На этот вопрос нет однозначного ответа. Ограниченные знания о естественном течении ХТЭ ЛГ основаны на данных, собранных до нынешней эры терапии. Считалось, что у пациентов с ЛГ легкой степени ($DLA_{cp} < 30$ мм рт. ст.) и пограничной ЛГ ($DLA_{cp} = 21–24$ мм рт. ст.) отмечаются хороший прогноз с низкой вероятностью прогрессирования до тяжелой ЛГ при лечении только антикоагулянтами [86, 87], хотя в отчетах по этим исследованиям отсутствует информация о степени тяжести тромботической нагрузки. Согласно клиническому опыту, у некоторых пациентов состояние остается стабильным, в то время как у других наблюдается быстрое необъяснимое ухудшение состояния. Полученные в ходе ЛТЭЭ образцы у оперированных пациентов с ХТЭ ЗЛ без ЛГ, но с обширным тромбоэмболическим поражением, не отличались от таковых у больных ХТЭ ЛГ [2].

3.4. Может ли заболеваемость хроническим тромбоэмболическим заболеванием легких различаться у пациентов, получающих антагонисты витамина К и новые пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К? Может ли она различаться у пациентов, получавших разные новые пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К? Может ли тактика дозирования новых пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, оказывать влияние на заболеваемость?

Согласно современным литературным данным, не отмечено какой-либо разницы в частоте развития

ХТЭ ЗЛ у пациентов с венозной тромбоэмболией (ВТЭ), получающих АВК и НОАК. Показано, что стойкие дефекты перфузии формируются даже при адекватной антикоагулянтной терапии (в основном АВК; примерно у 50 % пациентов) [81–83]. В литературе, посвященной теме рассасывания тромбов при тромбозе глубоких вен, по результатам некоторых исследований, спонсированных фармацевтическими компаниями, предполагается, что при назначении ривароксабана может обеспечиваться лучшая проходимость вен, чем при приеме АВК [88, 89]. Однако по данным более поздних независимых исследований это не подтвердилось [90, 91]. Факт, что по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) риск раннего рецидива ВТЭ у пациентов, получавших НОАК и АВК, не различается, является сильным аргументом за отсутствие влияния класса антикоагулянтного препарата на риск ХТЭ ЛГ. Снизить распространенность ХТЭ ЛГ (эффективность НОАК по снижению риска рецидива ВТЭ при применении 50 и 100 % дозы одинакова) и предотвратить рецидивы ВТЭ стало возможно благодаря пожизненной терапии, которая применяется у все большего числа пациентов.

Однако в некоторых конкретных ситуациях применение НОАК (которые рекомендуются в последнем руководстве ESC по диагностике и лечению острой ТЭЛА вместо АВК из-за простоты использования и лучшей переносимости [92, 93]) может быть связано с более высоким риском повторных тромбоэмболических событий по сравнению с терапией АВК (рецидив ТЭЛА – фактор риска, связанный с ХТЭ ЛГ [65]). Это подтвердилось у пациентов с антифосфолипидным синдромом высокого риска (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к β_2 -гликопротеину I) [94]. В других клинических ситуациях следует внимательно учитывать фармакокинетические характеристики НОАК, чтобы оптимизировать соотношение пользы и риска этих препаратов для предотвращения повторных тромбоэмболических событий и, возможно, ХТЭ ЗЛ. Например, при ожирении (индекс массы тела > 40 кг / м² или масса тела > 120 кг) и сопутствующем лечении ингибиторами протонной помпы или антагонистами H₂-гистаминовых рецепторов может снижаться всасывание дабигатрана в желудочно-кишечном тракте [95, 96].

3.5. Следует ли анализировать заболеваемость и распространенность хронических тромбоэмболических заболеваний легких в конкретных субпопуляциях? Может ли эта информация составить основу рекомендаций по скринингу?

К факторам риска ХТЭ ЛГ отнесены такие клинические особенности пациента, как постоянные внутрисосудистые устройства (электрокардиостимулятор, инфузионная камера, вентроартикулярные шунты), воспалительные заболевания кишечника и эссенциальная тромбоцитемия [97, 98]. Распространенность ХТЭ ЛГ в этой популяции пациентов описана недостаточно [68], что исключает рекомендации по скринингу у бессимптомных больных.

Тезисы: эпидемиология

3.1. ХТЭ ЛГ – это редкое и не всегда диагностируемое осложнение ТЭЛА, которое врач при первом обращении пациента может ошибочно принять за острую ТЭЛА.

3.2. После острой ТЭЛА часто развиваются стойкие дефекты перфузии, но их клиническая значимость сильно различается – от полностью бессимптомных нарушений до подтвержденной ХТЭ ЛГ.

3.3. Из-за отсутствия данных о естественном течении заболевания отсутствуют доказательства того, что ХТЭ ЗЛ без ЛГ является ранней стадией ХТЭ ЛГ.

3.4. При поиске в опубликованных литературных источниках не показаны какие-либо различия в заболеваемости ХТЭ ЛГ в популяции больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями, получающих АВК и НОАК, однако тщательные исследования этого вопроса не проводились.

3.5. Скрининг на ХТЭ ЛГ может быть эффективным у бессимптомных больных с определенными факторами риска, но это предположение не подтверждается никакими данными.

4. Наблюдение после острой тромбоэмболии легочной артерии

4.1. Влияет ли более раннее выявление хронической тромбоэмболической легочной гипертензии на исходы?

В повседневной практике с момента появления симптомов до диагностики ХТЭ ЛГ может пройти 14–24 мес. [71, 99–101]. Хотя в Европейском регистре ХТЭ ЛГ эта задержка не была связана с операбельностью поражений, более длительная задержка коррелировала с более высоким систолическим давлением в легочной артерии на момент установления диагноза и повышенным риском смерти [71, 99, 102]. Даже за относительно короткий промежуток времени между установлением диагноза ХТЭ ЛГ и направлением в хирургический центр (в среднем 4,4 мес.) наблюдалось снижение сердечного выброса и незначительное увеличение ДЛА_{ср.} [103]. Кроме того, через 1 год – 15 лет после установления диагноза у пациентов с исходным ДЛА_{ср.} > 30 мм рт. ст. наблюдалось прогрессирующее увеличение ДЛА и ЛСС [86]. Это может быть связано с естественным течением ХТЭ ЛГ – развитием вторичной микроваскулопатии, что более подробно обсуждается в разделе 5. Этим фактом подтверждается важность своевременной диагностики ХТЭ ЛГ.

4.2. Как можно выявить пациента с высоким риском хронической тромбоэмболической легочной гипертензии после острой тромбоэмболии легочной артерии и как улучшить выявление пациентов, у которых уже есть хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, но не наблюдается картина острой тромбоэмболии легочной артерии?

ХТЭ ЛГ обычно подозревается в 2 случаях:

- при картине острой ТЭЛА, если по результатам КТ АПГ, выполненной для диагностики ТЭЛА, указывается на ХТЭ ЛГ (рис. 6, 7 и дополнительная

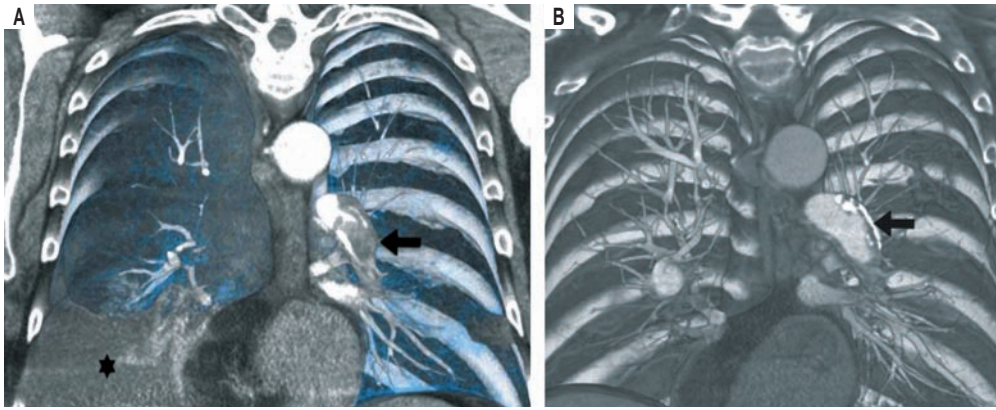


Рис. 6. А – компьютерно-томографическая ангиопульмонограмма с объемным рендерингом: во фронтальной проекции – острая тромбоземболия легочной артерии в левой нижней доле (стрелка; * – плевральный выпот справа); В – 2 года спустя развилась хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия с эксцентрическим кальцинированным тромбом (стрелка)

Figure 6. A, Coronal volume rendered computed tomography pulmonary angiography images demonstrate acute pulmonary embolism in the left lower lobe (arrow; *, indicates right pleural effusion); B, 2 years later, this has evolved into chronic thromboembolic pulmonary hypertension with eccentric calcific clot (arrow)

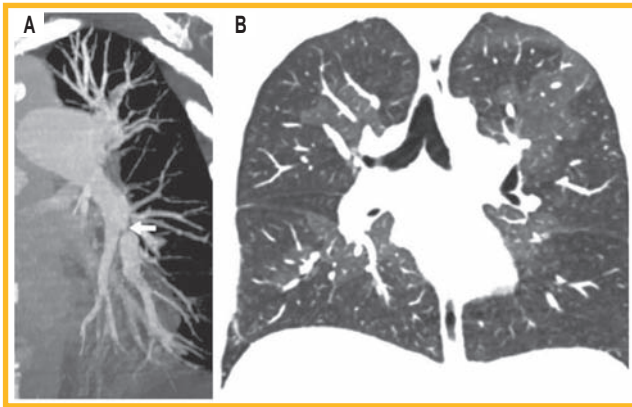


Рис. 7. Фронтальная компьютерно-томографическая ангиопульмонограмма: А – стеноз сегментарного сосуда и постстенотическая дилатация в левой нижней доле у пациента с хронической тромбоземболической легочной гипертензией (стрелка); В – мозаичное ослабление сигнала (легочный режим)

Figure 7. A, Coronal computed tomography pulmonary angiography (CTPA) reconstruction to show segmental stenosis and post-stenotic dilatation in left lower lobe in a chronic thromboembolic pulmonary hypertension case (arrow); B, coronal CTPA lung window demonstrates mosaic attenuation

табл. S6) и / или расчетное систолическое давление в легочной артерии > 60 мм рт. ст. [77, 104–107];

- более классический подход – когда в клиническом течении ТЭЛА сохраняются одышка или функциональные ограничения [108–111].

Третье условие может касаться бессимптомных пациентов с факторами риска ХТЭ ЛГ или высокой вероятностью этой патологии до обследования [112] (дополнительная табл. S7).

Очевидно, что выявление признаков ХТЭ ЛГ с помощью КТ АПГ в период острой ТЭЛА приводит к подозрению на ХТЭ ЛГ как первичное заболевание. Признаки ХТЭ ЛГ по данным КТ АПГ включают пристеночный эксцентрический дефект наполнения, резкое сужение и усечение, полную окклюзию и мешкообразные дефекты, патологии интимы, внутрисосудистые сети и тяжи, стеноз, постстенотическое расширение и извилистость сосудов [93]. У большинства

пациентов с ХТЭ ЛГ после ТЭЛА отмечались несколько признаков ХТЭ ЛГ по данным индексной КТ АПГ, указывающих скорее на обострение хронической болезни, чем на острую ТЭЛА [77, 106]. По оценке экспертов, при наличии ≥ 3 радиологических признаков ХТЭ ЛГ по данным КТ АПГ при подозрении на ТЭЛА фактически устанавливался диагноз (специфичность – 96 %), хотя менее опытные специалисты по лучевой диагностике распознают эти признаки с меньшей вероятностью [42, 106].

Примечательно, что протоколы КТ АПГ в значительной степени зависят от доступного оборудования и различаются в зависимости от возраста, размера, движения и сердечной функции пациента. Их основная цель – добиться такого контрастирования легочной артерии, при котором можно отличить тромб от контрастного вещества в просвете сосуда. Теоретически, минимальное ослабление рентгенологической плотности крови в просвете сосуда, необходимое для визуализации острой и хронической ТЭЛА, составляет 93 и 211 HU (единиц Хаунсфилда) соответственно [113]. При проведении КТ АПГ для диагностики острой ТЭЛА не требуется синхронизации с ЭКГ, поэтому стандартные протоколы КТ АПГ для диагностики ТЭЛА могут меньше подходить для распознавания признаков ХТЭ ЛГ, чем специализированные протоколы для диагностики ХТЭ ЛГ, особенно в ситуации острого нарушения гемодинамики и респираторной функции. При разработке и валидации программного обеспечения на основе искусственного интеллекта для обнаружения ХТЭ ЛГ на стандартных снимках методом КТ АПГ точность диагностики в клинической практике может повыситься.

4.3. Каких пациентов с тромбоземболией легочной артерии следует систематически обследовать на наличие хронической тромбоземболической легочной гипертензии и какой метод диагностики следует использовать в первую очередь?

ESC / ERS не рекомендуется использовать рутинную ЭхоКГ у всех выживших после ТЭЛА из-за низкой частоты выявления ХТЭ ЛГ этим методом

и во избежание гипердиагностики [93]. Специалисты Канадского торакального общества (*Canadian Thoracic Society – CTS*) после формальной разработки рекомендаций по клинической практике на основании систематического поиска литературы и оценки доказательств в соответствии с подходом GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* – градация рекомендаций, рассмотрение, формулирование и оценка) также высказались против рутинного скрининга после острой ТЭЛА [114]. Диагностическое обследование пациентов с персистирующей или впервые возникшей одышкой после ТЭЛА начинается с ЭхоКГ, за которой следуют ВПСГ и КПОС с легочной ангиографией [1], как описано в разделе 2.

Имеются также другие методы обследований, благодаря которым выявляются ключевые признаки ХТЭ ЛГ или практически исключается этот диагноз (дополнительная табл. S8). Их можно применять в популяциях с низкой распространенностью ХТЭ ЛГ, т. е. для исключения, а не для подтверждения ХТЭ ЛГ и / или установления альтернативного диагноза, поскольку большинство функциональных ограничений после ТЭЛА будет вызвано ухудшением физического состояния пациента [12, 111, 115–117]. В этом случае могут быть полезны КПНТ, ВПСГ или комбинация ЭКГ и анализа на N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) в критериях исключения ХТЭ ЛГ Лейденского университета [112].

У бессимптомных пациентов с факторами риска ХТЭ ЛГ, перенесших ТЭЛА (дополнительная табл. S7), при отсутствии доказательств следует руководствоваться здравым смыслом.

4.4. Каковы оптимальные сроки ранней диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии после тромбоэмболии легочной артерии?

Оптимальные сроки проведения обследований – 3–6 мес. после острой ТЭЛА, что совпадает с рутинной оценкой продолжительности и интенсивности антикоагулянтной терапии [93]. На этом этапе также можно оценить переносимость пациентом антикоагулянтной терапии, которая всегда назначается после ЛТЭЭ для предотвращения рецидива ТЭЛА. Конечно, пациентов с признаками тяжелой ЛГ или явной правожелудочковой недостаточности необходимо раньше направлять в экспертный центр по ХТЭ ЛГ, чтобы оценить необходимость безотлагательной терапии. Повышение уровня образования лиц, осуществляющих уход за больными с ТЭЛА, повышение осведомленности о ХТЭ ЛГ и валидация алгоритмов клинических обследований / лучевой диагностики для более раннего выявления ХТЭ ЛГ, вероятно, будут способствовать более раннему направлению к специалистам и улучшению прогноза.

Тезисы: наблюдение после острой тромбоэмболии легочной артерии

4.1. Ранняя диагностика ХТЭ ЛГ может оказать влияние на исходы лечения и возможна у пациентов с ТЭЛА при наличии факторов риска ХТЭ ЛГ или

результатов лучевой диагностики, позволяющих предположить ХТЭ ЛГ.

4.2. Риск ХТЭ ЛГ можно идентифицировать путем точной оценки изображений, полученных методом КТ АПГ для диагностики ТЭЛА, индивидуальных факторов риска ХТЭ ЛГ и симптомов функциональных ограничений и / или правожелудочковой недостаточности на фоне ТЭЛА.

4.3. При обследовании пациентов с подозрением на ХТЭ ЛГ методом выбора считается ЭхоКГ. Для исключения ХТЭ ЛГ и / или для установления альтернативного диагноза можно использовать и другие тесты, такие как критерии исключения ХТЭ ЛГ Лейденского медицинского университета, ВПСГ или КПНТ.

4.4. Оптимальное время для диагностики ХТЭ ЛГ при ТЭЛА – это плановое контрольное посещение через 3 мес., но пациентам с выраженными симптомами или ухудшением состояния обследование может потребоваться раньше.

Рекомендации по направлениям исследований и обучения:

- проспективная валидация алгоритмов ранней диагностики ХТЭ ЛГ после ТЭЛА;
- специальная подготовка специалистов по лучевой диагностике для повышения осведомленности и навыков выявления ХТЭ ЛГ в ходе рутинной КТ АПГ при подозрении на острую ТЭЛА;
- разработка и валидация программного обеспечения на основе искусственного интеллекта для обнаружения ХТЭ ЛГ на стандартных снимках методом КТ АПГ, повышения точности оценки этих снимков на предмет признаков ХТЭ ЛГ в клинической практике.

5. Патологическая физиология

5.1. Характеристики поражения сосудов и механизмы повышенной резистентности при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

С анатомической точки зрения увеличению ЛСС у пациентов с ХТЭ ЛГ способствуют поражения сосудов 2 типов – закупорка легочных артерий нерассосавшимися организованными фиброзными сгустками и вторичная микроваскулопатия (рис. 8).

Обструкция легочных артерий нерассосавшимися фиброзными сгустками

Частично реканализированные, богатые коллагеном, прикрепленные к стенке сгустки закупоривают основные легочные артерии эластичного типа и доходят до дистальных легочных артерий на дольковом уровне (см. рис. 8А, D). В проксимальных сегментах эти поражения представляются гистологическими эквивалентами линейных и сетчатых дефектов наполнения, стенозов или мешочков на снимках. Кроме того, при длительном воздействии повышенного ДЛА на крупные легочные артерии эластичного типа развиваются атероматозные поражения с повышенной жесткостью стенок [118], напоминающие изменения стенки аорты у пациентов с системной гипертензией.

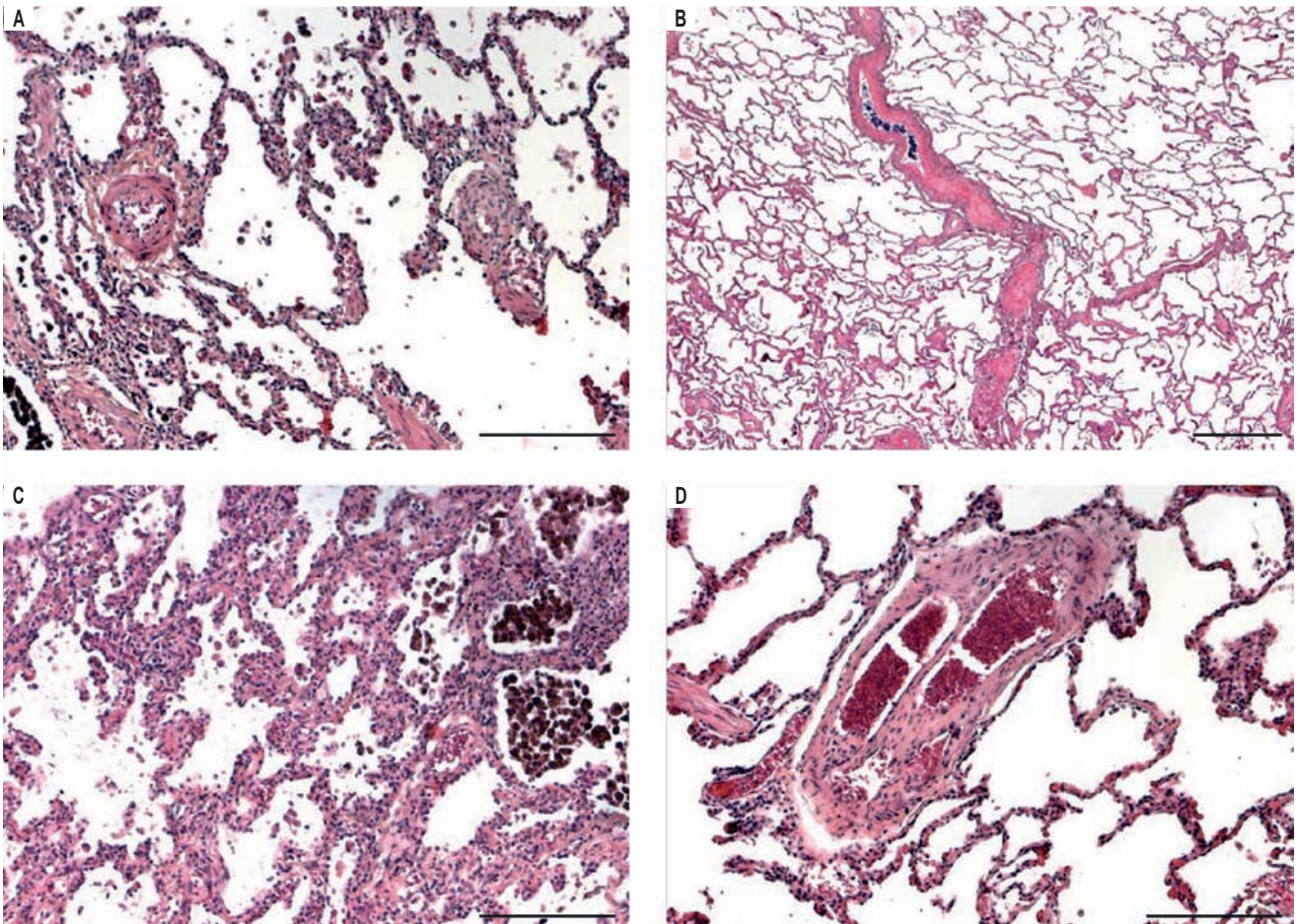


Рис. 8. Поражения легочных сосудов в образцах эксплантированных тканей легких у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: А – пролиферативные фиброзно-мышечные поражения микрососудов (в центре слева и в центре справа, артериолы / венулы) диаметром < 100 мкм; следует обратить внимание на концентрическое утолщение стенки (масштабная полоска – 200 мкм); В – фиброз интимы и частичная окклюзия перегородочной вены и близлежащих предсептальных венул (масштабная полоска – 200 мкм); С – пролиферация капилляров внутри альвеолярных перегородок, напоминающая легочный капиллярный гемангиоматоз; следует обратить внимание на многочисленные макрофаги, нагруженные гемосидерином, в альвеолах (вверху справа) (масштабная полоска – 200 мкм); D – дуршлагоподобное поражение малой легочной артерии, соответствующее частично реканализованному тромбоэмболическому поражению (масштабная полоска – 200 мкм)

Figure 8. Pulmonary vascular lesions from explanted lungs of patients suffering from chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A, Proliferative, fibromuscular lesions of microvessels (centre left and centre right, arterioles/venules) of < 100 μm in diameter; note the concentric wall thickening. Scale bar 200 μm . B, Intimal fibrosis and partial occlusion of a septal vein and pre-septal venules in its vicinity. Scale bar 500 μm . C, Capillary proliferation within the alveolar septa, reminiscent of pulmonary capillary hemangiomatosis; note the numerous packed hemosiderin-laden macrophages within the alveoli (top right). Scale bar 200 μm . D, Colander-like lesion in a small pulmonary artery, corresponding to a partially recanalised thromboembolic lesion (Scale bar 200 μm)

ей. В дистальных сегментах типичные обструктивные хронические тромбоэмболические поражения проявляются закупоренными сосудами с реканализацией и иногда множественными вторичными (дуршлагоподобными) просветами [119, 120].

Вторичная микроваскулопатия

Вторичная микроваскулопатия впервые описана *К.М. Moser* и *С.М. Bloor* [121] в ткани легкого человека, полученной при биопсии или вскрытии. Эти поражения затрагивают стенку легочных артерий мышечного типа (50–500 мкм в диаметре) и напоминают артериопатию при ЛАГ. У человека [121, 122], а также в моделях на животных [17, 123] эти поражения преобладают в областях легких, не закупоренных проксимальными тромбами (см. рис. 8А). Предлагаемый патофизиологический механизм заключается в том, что при обструкции проксимальных легочных артерий кровотоки перераспределяются на интактные участки

легких, что приводит к увеличению потока и давления, а также напряжения сдвига эндотелия [121]. Однако *К.М. Moser* в первоначальном отчете отмечено, что этой гипотезой не объясняется микроваскулопатия, которая также может наблюдаться в областях легких ниже по течению от полностью или частично закупоренных проксимальных сосудов.

Микроваскулопатия характеризуется ремоделированием на уровне прекапиллярных артерий, капилляров (в тяжелых случаях формируются области, напоминающие легочный гемангиоматоз) и легочных венул (как при окклюзии вен легкого). Эти микрососудистые изменения наблюдались в участках легкого дистальнее полностью или частично закупоренных проксимальных легочных артерий как у людей, так и у животных [17, 18, 121, 122] (см. рис. 8А–С). Возможный патофизиологический механизм – развитие и гипертрофия системных бронхиальных артерий

и анастомозов между бронхиальными и легочными сосудами ниже участков стеноза и окклюзии легочных артерий [124] (рис. 9). У пациентов с ХТЭ ЛГ и при экспериментальной хронической обструкции легочных артерий у животных системные бронхиальные артерии увеличиваются и пролиферируют в значимой степени (бронхиальный артерио- и ангиогенез [125]). Кроме того, масштабные бронхолегочные анастомозы на пре- и посткапиллярной стороне приводят к передаче системного артериального давления в малый круг кровообращения [17, 18]. В ядре организованной тромботической массы может наблюдаться бронхолегочное шунтирование. Проллиферирующие сосуды (эквивалентные бронхиальным артериям) отводят кровь в бронхиальные вены, которые, в свою очередь, питают легочные вены.

В модели на поросятах [126] перевязка левой главной легочной артерии, связанная с прогрессирующей эмболизацией правой нижней долевой артерии, приводит к локальной гипертрофии системной сосудистой сети легкого, но не на свободной от обструкции территории (правая верхняя доля). Подводя итог, можно предположить, что при ХТЭ ЛГ у человека связь высокого давления в большом круге кровообращения и низкого давления – в малом приводит к мышечному и фиброзному ремоделированию прекапиллярных артерий, капилляров и венул в бассейнах закупоренных сосудов [18], в то время как чрезмерное увеличение потока в легочных артериях приводит к изменениям мелких артерий и артериол на свободных от обструкции территориях. В модели ХТЭ ЛГ у поросят через 6 нед. после хирургической

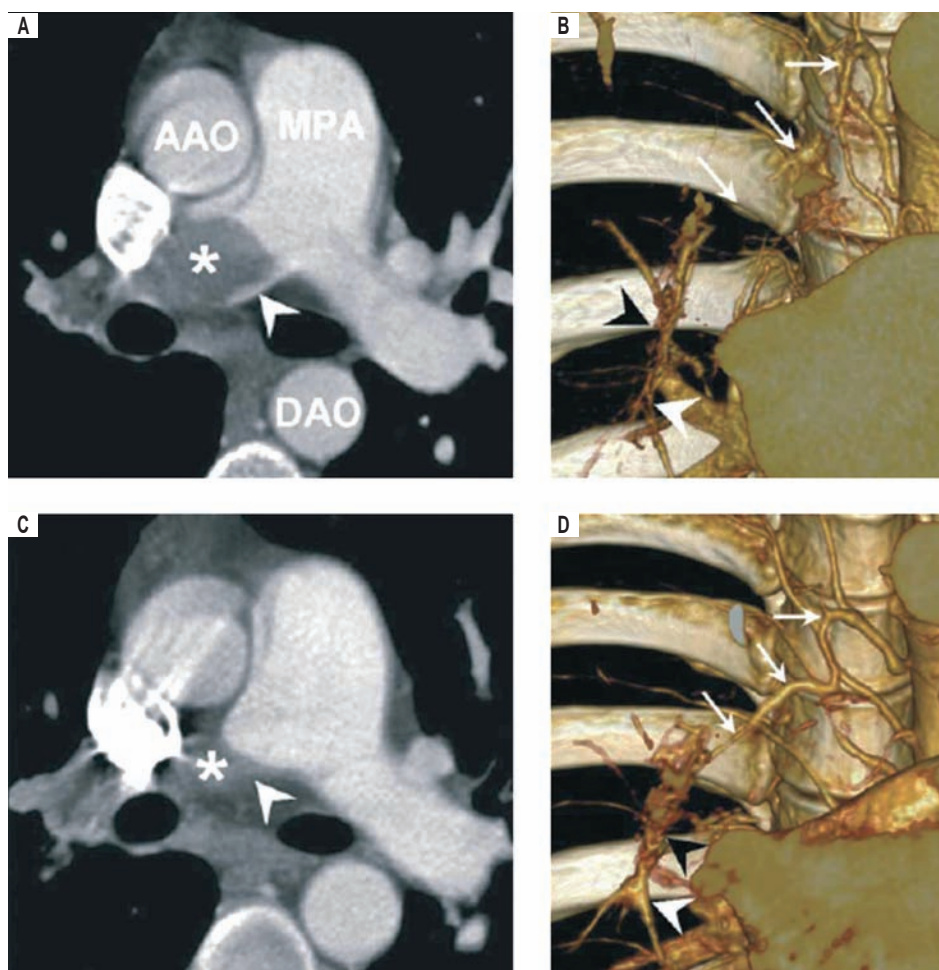


Рис. 9. А – по данным компьютерно-томографической ангиопульмонографии показана полная обструкция правой центральной легочной артерии из-за острой эмболии (*); В – на изображении слоя с объемным рендерингом визуализируется бронхиальная артерия нормального размера (стрелки). Дистальные легочные артерии (белая стрелка) небольшого калибра; некоторые мелкие сосуды сосудов (черная стрелка) также являются второстепенными коллатералами; С – по данным компьютерно-томографической ангиопульмонографии в период дальнейшего наблюдения (через 16 мес.) явно визуализируются признаки хронического тромбоэмболического заболевания легких; D – на изображении слоя с объемным рендерингом отмечается гипертрофия правой бронхиальной артерии (стрелки), которая соединяется с сосудами (черная стрелка) и снабжает кровью дистальные легочные артерии (белая стрелка)
Примечание: ААО (*ascending aorta*) – восходящая часть аорты; МРА (*main pulmonary artery*) – главная легочная артерия; DAO (*descending aorta*) – нисходящая часть аорты. Воспроизводится с разрешения [124].

Figure 9. A, Computed tomography pulmonary angiography (CTPA) shows complete obstruction of right central pulmonary artery due to acute emboli (*); B, slab volume-rendering image shows normal size of bronchial artery (arrows). Distal pulmonary arteries (white arrowhead) are small in calibre; some small vasa vasora (black arrowhead) are also found as minor collaterals; C, follow-up CTPA obtained 16 months later clearly shows chronic thromboembolic pulmonary disease; D, slab volume-rendering image shows hypertrophy of right bronchial artery (arrows), which connects with vasa vasorum (black arrowhead) to supply distal pulmonary arteries (white arrowhead)

Note: Reproduced with permission from [124].

реперфузии закупоренной левой ЛА вторичная микроваскулопатия регрессировала в областях как с окклюзией, так и без таковой [17].

К.М. Moser описаны плексиформные изменения в легких у пациентов с ХТЭ ЛГ [121, 127], но по данным других исследований такие типичные для тяжелой ЛАГ поражения [18] не наблюдались. Предполагается, что плексиформные изменения при ЛАГ могут представлять собой бронхолегочные шунты через аномально развитые анастомозы [128, 129].

Влияние проксимальных обструктивных фиброзных сгустков и вторичной микроваскулопатии на степень тяжести гемодинамических изменений

Тяжелая микроваскулопатия при ХТЭ ЛГ обычно подозревается, когда степень механической обструкции фиброзными организованными тромботическими массами не коррелирует со степенью тяжести гемодинамических изменений, оцениваемой по ЛСС. У некоторых пациентов с ХТЭ ЛГ ЛСС очень высокое, несмотря на ограниченные дефекты перфузии по сцинтиграфии легких, что позволяет предположить обширную микроваскулопатию [130]. Влияние вторичной микроваскулопатии на гемодинамические показатели также можно оценить с помощью окклюзии сосудов легкого для разделения ЛСС на сопротивление выше по течению (из-за проксимальных организованных фиброзных тромботических масс) и ниже по течению (из-за микроваскулопатии). Более низкое сопротивление выше по течению, предполагающее обширную микроваскулопатию, перед операцией связано с худшим исходом после ЛТЭЭ и неоперабельностью [122, 131, 132]. Однако этот метод технически сложен и может не обладать достаточной дифференцирующей мощностью, поэтому не был включен в рутинное обследование.

Клинические последствия микроваскулопатии

Вторичная микроваскулопатия ниже неокклюзированных проксимальных легочных артерий может способствовать ухудшению клинического состояния некоторых пациентов при отсутствии рецидива ТЭЛА.

Сроки развития микроваскулопатии на фоне ХТЭ ЛГ неизвестны [121], но, вероятно, сильно различаются. Наличием вторичной микроваскулопатии при ХТЭ ЛГ можно объяснить сохранение / рецидив ЛГ и плохой исход ЛТЭЭ [133], что также является основанием для назначения ЛАГ-специфической терапии.

Гипотетически отек легких после ЛТЭЭ и БАП ЛА может быть связан с восстановлением нормального кровотока в ранее окклюзированной области легкого с микроваскулопатией, подобно тому, как это происходит при легочной веноокклюзионной болезни и легочном капиллярном гемангиоматозе.

5.2. Визуализация кровотока в сосудах легких и бронхов

В то время как при помощи КТ визуализируются бронхиальные коллатерали, МРТ можно использовать для как морфологической, так и количественной оценки кровотока в системно-легочном анастомозе.

Компьютерно-томографическая ангиопульмонография

Поскольку стандартный протокол КТ АПГ ориентирован на затемнение легких, для визуализации коллатералей бронхов требуется более длительная задержка между введением контрастного вещества и получением изображения (рис. 10). При синхронизации с ЭКГ будут более четко очерчены все бассейны сосудов без артефактов пульсации. При ограничении сбора данных одной фазой сердечного цикла с проспективным триггерингом доза облучения может быть сравнима с таковой при обследовании без синхронизации с ЭКГ.

При использовании ДЭКТ лучше контрастируются сосуды и при этом точнее оценивается перфузия легочной артерии, в т. ч. коллатерального кровообращения; последняя наиболее заметна при низком уровне киловольт. Картирование RBV позволяет рассчитать распределение йода в паренхиме, которое можно использовать в качестве суррогатного маркера резерва сосудов (рис. 11).



Рис. 10. Увеличенные бронхиальные артерии (стрелки) на: А – аксиальных, В – фронтальных компьютерно-томографических ангиопульмонограммах, С – магнитно-резонансной ангиопульмонограмме у пациента с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Примечание: DA (descending thoracic aorta) – нисходящий грудной отдел аорты.

Figure 10. A, Axial and B, coronal computed tomography pulmonary angiography and C, magnetic resonance pulmonary angiography images show the enlarged bronchial arteries (arrows) in a chronic thromboembolic pulmonary hypertension patient

Note: DA, descending thoracic aorta.

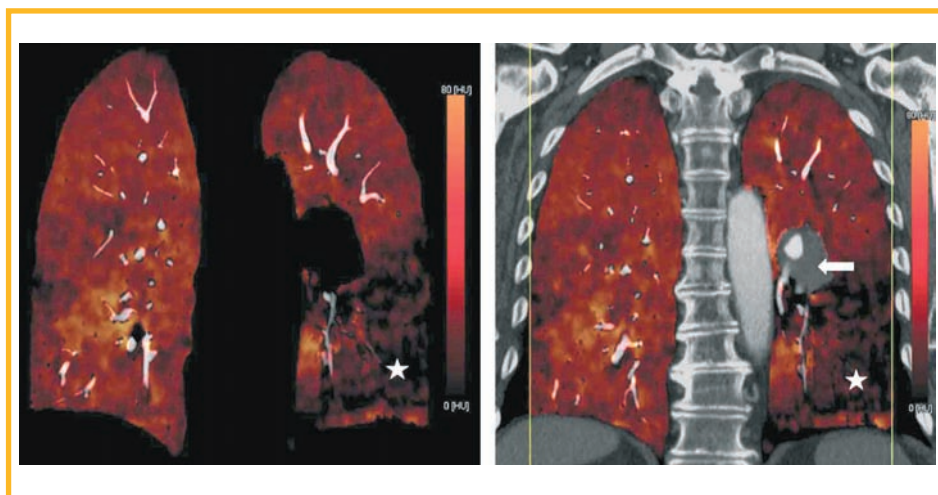


Рис. 11. Фронтальная двуэнергетическая компьютерная томограмма с цветной картой объема перфузированной крови у больного хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: окклюзия сосудов левой нижней доли (стрелка) и соответствующий крупный дефект перфузии (*)

Figure 11. Coronal dual-energy computed tomography images with color-coded perfused blood volume map in a chronic thromboembolic pulmonary hypertension case with left lower lobe occlusion (arrow) and corresponding large perfusion defect (*)

Магнитно-резонансная томография

Фазово-контрастные измерения при МРТ позволяют связать макро- и микроциркуляцию. Фазово-контрастная МРТ с высоким временным разрешением позволяет рассчитать кровоток по бронхолегочным анастомозам путем измерения разницы кровотока между артериальным кровообращением большого и малого круга. Эта разница коррелирует с увеличением бронхиальной артерии по данным КТ, а размер анастомоза уменьшается пропорционально техническому успеху ЛТЭЭ [134, 135].

Четырехмерная МРТ потока представляет собой кинопоследовательность с временным разрешением и кодированием скорости по 3 направлениям, при которой обеспечивается комплексная оценка кровотока с помощью многоплоскостных преобразований с цветовой кодировкой, направлений движения крови и векторов скорости. При использовании этого метода установлено, что у пациентов с ЛГ нет нормального центрального ламинарного потока в главной легочной артерии. У таких больных > 14,3 % сердечного интервала составляет вихревой кровоток. Продолжительность вихрей положительно коррелирует с показателем ДЛА_{ср.} [136]. Вихревой поток крови в диастоле говорит о ЛГ средней степени, а во время систолы — о тяжелой ЛГ. При клиническом разборе небольшой серии случаев ХТЭ ЛГ показано исчезновение вихревого потока в главной легочной артерии после успешной БАП ЛА [137].

5.3. Правый желудочек при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

При сравнении гемодинамических данных при сопоставимой нагрузке продемонстрировано, что ПЖ у пациентов с ХТЭ ЛГ в среднем менее адаптирован к нагрузке по сравнению с таковым показателем при ЛАГ [138, 139]. При аналогичном ЛСС уровень ДЛА при ХТЭ ЛГ ниже, что указывает на меньшую степень адаптации ПЖ, чем при ЛАГ [139, 140]. ДЛА_{ср.} у пациентов с ХТЭ ЛГ меньше, чем при ЛАГ. Этому могут способствовать несколько факторов:

- больные ХТЭ ЛГ обычно старше лиц с ЛАГ;
- динамика увеличения нагрузки на ПЖ с течением времени при ХТЭ ЛГ и ЛАГ может различаться. Считается, что ХТЭ ЛГ начинается с острого эпи-

зода чрезмерного повышения давления во время острой ТЭЛА, что может повлиять на ремоделирование ПЖ;

- в случае одинакового ЛСС у пациентов с ХТЭ ЛГ и ЛАГ нагрузка на ПЖ может быть разной из-за различий в отражении волн [141].

При восстановлении нагрузки на ПЖ при ХТЭ ЛГ с помощью ЛТЭЭ значительно уменьшается размер ПЖ и восстанавливается систолическая функция правого и левого желудочков [142]. Патологическая реакция на ФН остается [7, 143].

Тезисы: патофизиология

5.1. Предполагается, что при ХТЭ ЛГ возможны поражения сосудов 2 типов — проксимальная фиброзная обструкция крупных эластичных легочных артерий и вторичная микроваскулопатия легочных сосудов диаметром < 500 мкм.

5.2. При КТ АПГ различается легочное и бронхиальное кровообращение на морфологическом уровне, в то время как при МРТ визуализируется анатомия, что позволяет провести полуколичественный анализ степени бронхолегочного шунтирования. Количественно оценить микроваскулопатию не позволяет ни один из этих методов.

5.3. ПЖ адаптируется к ХТЭ ЛГ хуже, чем к идиопатической ЛАГ, но в значительной степени восстанавливается после успешной ЛТЭЭ.

Предложения для будущих исследований патофизиологии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии:

- поиск биомаркеров фиброзной трансформации тромбоцитарной массы;
- изучение модификаторов пути трансформирующего фактора роста-β при тромбозе.

6. Легочная тромбэндартерэктомия

ЛТЭЭ (рис. 12) — это терапия выбора у операбельных пациентов, при которой в экспертных центрах обеспечивается значительное улучшение гемодинамических и клинических показателей на фоне низкой ранней смертности (< 3 %).



Рис. 12. Легочная тромбэндартерэктомия: открывают правую легочную артерию и вводят секционный инструмент с отсосом между стенкой артерии и фиброзным поражением. Продвигаются внутрь артерии до сегментарного и субсегментарного уровней, отделяют фиброзный материал от стенки и удаляют его с помощью щипцов

Примечание: воспроизведено с разрешения *Maren Hotten* из магистерской диссертации по научной иллюстрации «Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: диагностика и лечение» (*Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment*), Мaaстрихтский университет (2016).

Figure 12. Pulmonary endarterectomy. The right pulmonary artery is opened, and the suction dissector is introduced between the artery wall and the fibrosis. Following the inside of the artery down to segmental and subsegmental level, the fibrotic material is subsequently freed from the wall and removed with forceps

Note: Reproduced with permission from Maren Hötten, Master Thesis in Scientific Illustration “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment”, University of Maastricht, 2016.

6.1. Каковы требования к центру проведения легочной тромбэндартерэктомии и оперирующему хирургу?

В 2015 г. ERS рекомендовано лечить пациентов с ХТЭ ЛГ в экспертном центре [1]. *D.Jenkins et al.* [144] в 2017 г. предпринята попытка охарактеризовать такой центр. Предъявлены следующие требования:

- опыт кардиоторакальных хирургических операций, включая процедуры, при которых требуется глубокая гипотермическая остановка кровообращения;
- специализация на ЛГ;
- экспертная диагностическая визуализация и опытная мультидисциплинарная команда хирургов,

специалистов по лучевой диагностике, анестезиологов, реаниматологов, медицинских сестер, перфузиологов, респираторных терапевтов и интервенционистов, способных провести БАП ЛА.

В данной публикации подтверждается единое мнение экспертов о том, что в идеале количество центров ЛТЭЭ, обслуживающих популяцию с объемом процедур > 50 в год, должно быть ограничено. Это основано на показателях смертности в малых, средних и крупных центрах, участвующих в Международном регистре ХТЭ ЛГ [145] и накопивших ≥ 5 лет опыта. При этом в наиболее опытных центрах достигнут уровень больничной летальности < 5 %, имеется возможность выполнения дистальной тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) и предлагать все 3 варианта лечения. По-нятно, что в небольших странах эти требования могут быть невыполнимы. На Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии (*World Symposium on Pulmonary Hypertension – WSPH*, 2013) рабочей группой по ХТЭ ЛГ рекомендована доступность экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в центрах ЛТЭЭ на случай потенциальных осложнений хирургического вмешательства, которые могут быть непредсказуемыми [19]. По данным одного из крупнейших обзоров данных по ЭКМО показано, что в поддержке нуждались 3,7 % из 829 пациентов, а выживаемость в больнице составила 48,4 % [146]. Хирурги должны иметь опыт и подготовку в области кардиохирургии или торакальной хирургии. Если торакальный хирург уверенно работает с искусственным кровообращением, то подходят обе эти дисциплины. У большинства хирургов, работающих в настоящее время в крупнейших центрах ЛТЭЭ, также имеется опыт интраторакальной трансплантации. Клинический опыт внедрения программ ЛТЭЭ говорит о том, что работа с наставником в течение 1 года и опыт проведения ≥ 50 процедур в крупномасштабном центре позволяют хирургу выбрать ЛТЭЭ без риска увеличения показателей заболеваемости или смертности. Также требуется соответствующая подготовка анестезиологов и реаниматологов.

6.2. Насколько совпадают легочная тромбэндартерэктомия и баллонная ангиопластика легочной артерии с анатомической точки зрения, и какая процедура больше подходит для сегментарного заболевания?

Считается, что с анатомической точки зрения поражения, подходящие для ЛТЭЭ и БАП ЛА, в значительной степени совпадают, хотя опубликованных данных недостаточно, а РКИ по прямому сравнению этих методов не проводились [147] (рис. 13). Не опубликован также порог доступности поражения по данным предоперационной визуализации. Клинический опыт показывает, что оба метода могут применяться при субсегментарных поражениях и подходят для лечения поражений, ограниченных сегментарным уровнем. Хирургическая техника обычно основана на тракции интимы в проксимальном направлении и поэтому позволяет постепенно перемещать плоскость рассечения на очень маленькие дистальные сосуды, пока образец не оторвется, за пределы точ-

ки, которая может быть визуализирована и которую можно непосредственно достичь инструментом. Вероятно, при БАП ЛА тип поражения и его расположение имеют большее значение, чем при ЛТЭЭ.

В ангиографической классификации, разработанной в Японии, показано, что при кольцевидном стенозе и фиброзных сетках исходы были лучше, а частота осложнений – ниже, чем при полной окклюзии [148]. Только ЛТЭЭ позволяет надежно вылечить заболевание главной легочной артерии и ее долевых ветвей, поскольку такое более проксимальное заболевание обычно включает организованный тромб и / или более объемные фиброзные сети.

Интраоперационная хирургическая классификация недавно была пересмотрена, при этом учтен уровень, на котором заболевание начинается, с целью отражения современной хирургической практики разделения сегментарное и субсегментарное заболевания (уровни III и IV) [147]. При рассмотрении одной серии случаев специально изучался исход ЛТЭЭ в более дистальных отделах [149] – из пациентов ($n = 331$), оперированных одним хирургом в 2008–2013 гг., ЛТЭЭ по поводу заболевания 3-го типа (сегментарного) по классификации Jamieson не сопровождалась увеличением операционной смертности или заболеваемости. Гемодинамические показатели при выписке и, что важно, через 1 год были эквивалентны таковым у пациентов с более проксимальным поражением.

6.3. Какой исход легочной тромбэндартерэктомии считается успешным?

Определение успешной операции ЛТЭЭ отсутствует, однако ожидания пациентов состоят в том, что они выживут после операции без когнитивной дисфункции или серьезных заболеваний, а выздоровление будет сопровождаться снижением ДЛА с последующим улучшением функционирования и качества жизни, которое можно будет поддерживать для увеличения продолжительности жизни.

По результатам недавнего метаанализа показано, что это наиболее эффективная терапия ХТЭ ЛГ с максимальным снижением ДЛА и ЛСС на 21 мм рт. ст. и 561 дин \times с \times см⁻⁵ соответственно [150]. По результатам анализа данных пациентов Международного регистра ХТЭ ЛГ ($n = 386$) из 17 хирургических центров установлено эталонное значение послеоперационной летальности < 5 % [145]. По данным анализа когорты ($n = 500$) в экспертном центре летальность составила 2,2 % [151]. По результатам следующего анализа Международного регистра ХТЭ ЛГ 3-летнего выживаемость составила 89 % в когорте прооперированных пациентов ($n = 404$) и 70 % – в когорте пациентов ($n = 275$), у которых хирургическое вмешательство не проводилось [99]. Самый длительный период наблюдения пациентов ($n = 880$; средний возраст – 57 лет) из общей популяции Великобритании составил 10 лет, при этом выживаемость составила 72 %, а 49 %

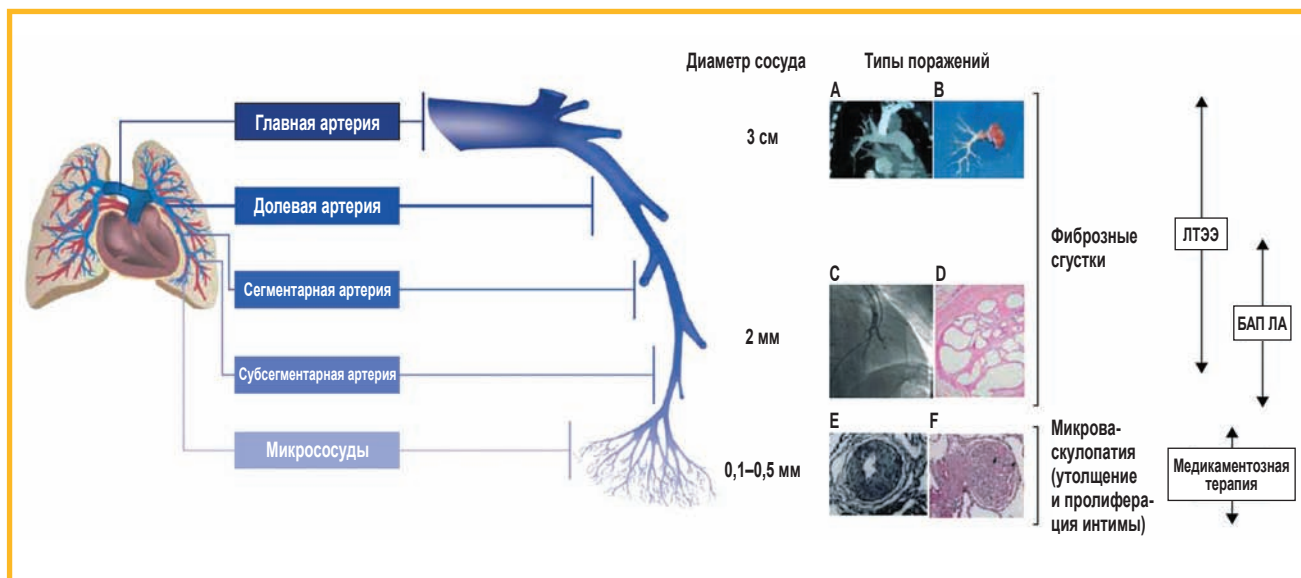


Рис. 13. Соответствующие мишени для легочной тромбэндартерэктомии и баллонной ангиопластики легочной артерии: А – компьютерная томография легочной артерии; В – организованный фиброзный материал, удаленный во время легочной тромбэндартерэктомии; С – селективная легочная ангиограмма сегментарных и субсегментарных легочных артерий, по данным которой показаны неправильный контур сосуда и окклюзия, типичные для хронической тромбоэмболической легочной гипертензии; D – микроскопический препарат, при помощи которого продемонстрирован дефект наполнения просвета с реканализированным хроническим тромбом (сетчатое поражение) и отсутствие признаков васкулопатии в субсегментарной артерии; E – фиброзно-мышечная дисплазия и пролиферация интимы; F – плексиформное поражение и окклюзия сосудов из-за васкулопатии и пролиферации

Примечание: ЛТЭЭ – легочная тромбэндартерэктомия; БАП ЛА – баллонная ангиопластика легочной артерии; воспроизводится с разрешения авторов [147].

Figure 13. Respective targets for pulmonary endarterectomy (PEA) and balloon pulmonary angioplasty (BPA). A, Computed tomography scan of a pulmonary artery; B, organised fibrotic material removed during PEA; C, selective pulmonary angiogram of segmental and sub-segmental pulmonary arteries, showing irregular vessel contour and occlusion, typical of chronic thromboembolic pulmonary hypertension; D, microscopic examination showing a luminal filling defect with recanalised chronic thrombus (web lesion) and no evidence of vasculopathy in the subsegmental artery; E, intimal fibromuscular proliferation; F, plexiform lesion and vessel occlusion due to vasculopathy and proliferation.

Note: Reproduced with permission [147].

смертей в период длительного наблюдения не были связаны с ХТЭ ЛГ [152]. Несмотря на необходимость глубокой гипотермической остановки кровообращения для проведения ЛТЭЭ, в слепом РКИ отмечено улучшение когнитивных функций через 3 мес. и 1 год после операции [153]. Кроме того, в том же исследовании сообщалось об улучшении качества жизни по специальной Кембриджской шкале результатов лечения легочной гипертензии (САМРНOR). Самый длительный период послеоперационного наблюдения изменений ФК в исследовании с участием пациентов ($n = 157$) из центра в Павии (Италия) составлял 4 года; до операции ЛГ III–IV ФК отмечалась у 97 % пациентов, через 4 года после операции ЛГ I ФК установлена у 74 % [154].

6.4. Как вести пациентов с остаточным / рецидивирующим заболеванием?

Общепринятого определения остаточной ЛГ после ЛТЭЭ не существует. В разных публикациях использовались разные критерии. Общая распространенность по результатам метаанализа составила 25 % [150]. Истинно рецидивирующая ХТЭ ЛГ (с доказательством улучшения после ЛТЭЭ с последующим появлением новых симптомов и изменений на снимках) встречается гораздо реже. Так, в Великобритании в серии случаев ТЭЛА после ЛТЭЭ вновь развилась только у 6 из 356 пациентов [152].

Сложной задачей в раннем послеоперационном периоде может стать лечение значимой остаточной ЛГ — это наиболее частая причина больничной летальности. У некоторых пациентов с тяжелой остаточной ЛГ и гемодинамическим коллапсом ЭКМО позволяет перейти к трансплантации легкого, но опыт проведения такой терапии ограничен [146]. Эффективность медикаментозной терапии на ранней стадии не доказана, только в одном небольшом РКИ продемонстрировано снижение ЛСС после терапии ингаляционным илопростом в ближнем послеоперационном периоде [155].

Остаточная ЛГ также оказывает влияние на отдаленный исход ЛТЭЭ. Показано, что $\text{ДЛА}_{\text{ср.}} \geq 38$ мм рт. ст. и $\text{ЛСС} \geq 425$ дин \times с \times см⁻⁵ при повторном обследовании говорит о риске смерти вследствие ХТЭ ЛГ [152]. Предлагаемый порог $\text{ДЛА}_{\text{ср.}}$ для начала медикаментозной терапии составил > 30 мм рт. ст. [152]. По данным исследования CHEST-1 получены доказательства снижения ЛСС и увеличения пройденной дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) на фоне терапии риоцигуатом у прооперированных пациентов с послеоперационным $\text{ЛСС} > 300$ дин \times с \times см⁻⁵ [156]. В настоящее время имеется некоторый опыт использования БАП ЛА для лечения остаточных дистальных поражений после ЛТЭЭ [157]. В специализированных центрах возможна еще одна альтернатива — повторная ЛТЭЭ. Имеющиеся на данный момент отдельные результаты представляются удовлетворительными [158]. Алгоритм лечения, предложенный WSPH (2018), включал медикаментозную терапию и рассмотрение возможности БАП ЛА или повторной ЛТЭЭ у па-

циентов с персистирующей симптоматической ЛГ после ЛТЭЭ [20].

Тезисы: легочная тромбэндартерэктомия

6.1. Требования к центру проведения ЛТЭЭ основаны только на мнении экспертов. Предложены следующие критерии: ≥ 50 случаев в год и хирург с надлежащей квалификацией.

6.2. С анатомической точки зрения между БАП ЛА и ЛТЭЭ много общего, но хирургическое лечение сегментарного и субсегментарного заболевания рекомендуется проводить в специализированных центрах с большим объемом операций.

6.3. Успешный исход ЛТЭЭ зависит от многих факторов и предполагает больничную летальность < 5 %, выживаемость 90 % через 3 года, улучшение ФК и качества жизни.

6.4. Остаточная ЛГ после ЛТЭЭ встречается примерно в 50 % случаев. Это осложнение лечится с помощью недавно появившихся лекарственных препаратов или БАП ЛА. Имеются некоторые доказательства в пользу этой терапии у симптоматических пациентов с $\text{ДЛА}_{\text{ср.}} > 30$ мм рт. ст. после ЛТЭЭ.

Предложения для будущих исследований ЛТЭЭ:

- оценка влияния предоперационного лечения (медикаментозного или интервенционного) на исход ЛТЭЭ;
- сравнение эффективности, риска и отдаленных результатов ЛТЭЭ и БАП ЛА при сегментарном заболевании.

7. Баллонная ангиопластика легочной артерии

7.1. Какие больные хронической тромбоэмболической легочной гипертензией являются кандидатами на проведение баллонной ангиопластики легочной артерии? Какова роль специфической терапии легочной артериальной гипертензии перед баллонной ангиопластикой легочной артерии?

Благодаря техническим усовершенствованиям, представленным японскими специалистами, у пациентов с ХТЭ ЛГ, считающейся неоперабельной с технической точки зрения, недавно вновь стала выполняться чрескожная БАП ЛА (рис. 14) [159–161]. Опыт проведения БАП ЛА сейчас накапливается во всем мире, а на фоне достижений в области ЛТЭЭ и медикаментозной терапии существенно изменился подход к обследованию и лечению ХТЭ ЛГ.

БАП ЛА не заменяет ЛТЭЭ и ЛАГ-специфическую медикаментозную терапию ХТЭ ЛГ, но заполняет пробел в случаях ХТЭ ЛГ, в которых невозможно провести ЛТЭЭ, и может быть дополнением к любому из указанных методов лечения [147, 162, 163]. Соответственно, нельзя принимать решение о применении БАП ЛА при ХТЭ ЛГ в отрыве от этих хорошо изученных методов лечения [1]. В рекомендациях ESC / ERS (2015) БАП ЛА присвоена категория Пь-С, т. е. данные по этому вмешательству основаны на мнении экспертов и / или по результатам небольших исследований [1]. В следующих рекомендациях

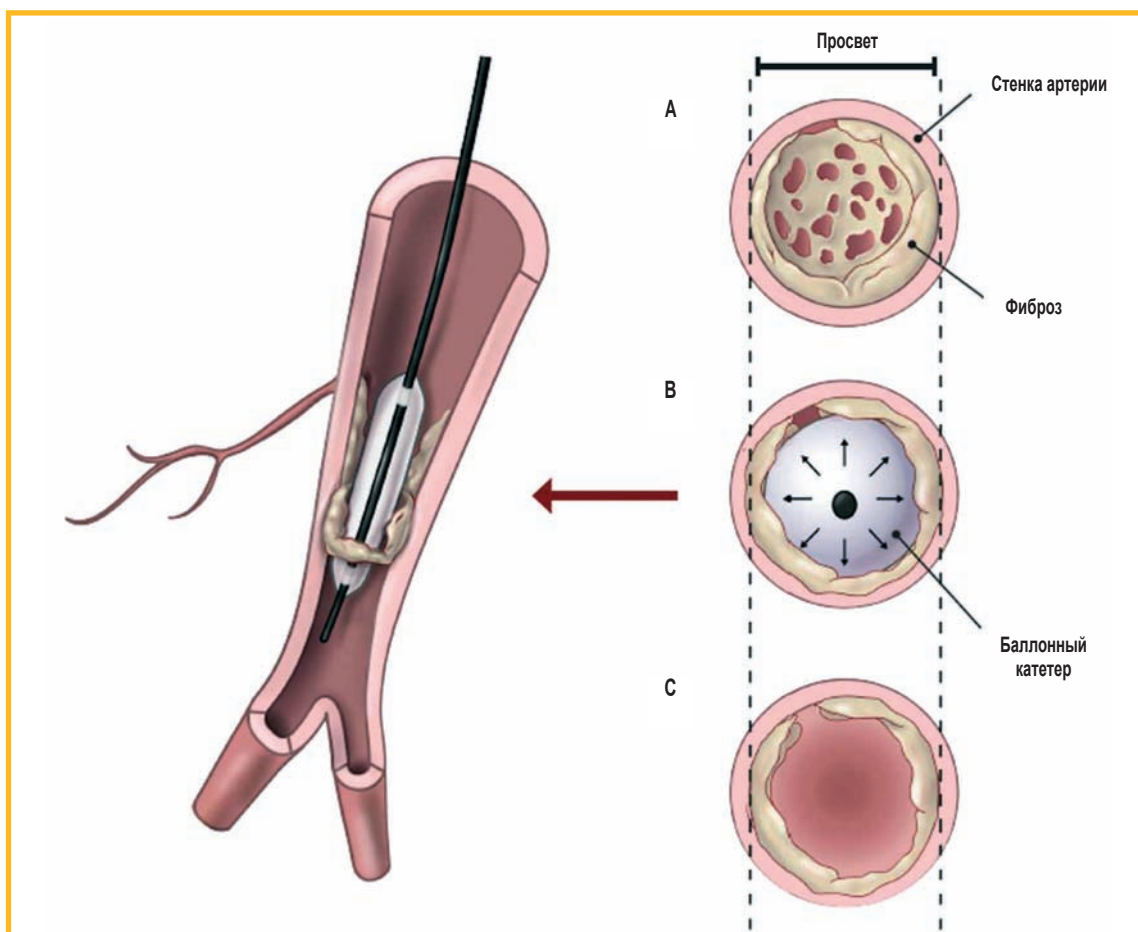


Рис. 14. Баллонная ангиопластика легочной артерии: А – сетчатое поражение в субсегментарной ветви легочной артерии; В – вводят проводник между фиброзным материалом и стенкой сосуда, надувают баллон и разрывают сеть; С – фиброзный материал соединяют со стенкой сосуда

Примечание: воспроизведено с разрешения *Maren Hotten* из магистерской диссертации по научной иллюстрации «Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: диагностика и лечение» (*Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment*), Маастрихтский университет (2016)

Figure 14. Balloon pulmonary angioplasty. A, A web-lesion in a subsegmental branch of the pulmonary artery; B, the wire is introduced between the fibrotic material and the balloon is inflated, leading to a rupture of the web; C, fibrotic material is connected to the vessel wall

Note: Reproduced with permission from Maren Hötten, Master Thesis in Scientific Illustration “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment”, University of Maastricht, 2016

необходимо будет пересмотреть категорию этого метода, поскольку и само вмешательство, и понимание его роли в лечении ХТЭ ЛГ претерпели значительные эволюционные изменения.

7.2. Каковы ожидания и клинические исходы от применения баллонной ангиопластики легочной артерии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?

После вмешательства, проведенного опытными хирургами, при БАП ЛА за счет улучшения кровотока в малом круге кровообращения увеличиваются легочная гемодинамика, улучшаются результаты 6-МШТ, ФК и качество жизни [162, 164–166] (рис. 15). По данным МРТ сердца, после БАП ЛА дополнительно отмечается улучшение функции ПЖ, по данным КПНТ – повышение эффективности вентиляции [57, 168]. Первые сообщения о пользе БАП ЛА пришли из Японии, при этом был поднят вопрос о воспроизводимости результатов и применимости этого подхода к другим популяциям или регионам, в которых активно реализуются программы ЛТЭЭ. По данным опублико-

ванных позже в Германии в Франции национальных серий случаев БАП ЛА продемонстрирована польза этого вмешательства в случаях ХТЭ ЛГ, считающихся неоперабельными [169, 170]. Первый крупный отчет по серии случаев БАП ЛА из региона, в котором проводится большой объем операций ЛТЭЭ, поступил из Германии [169]. Сообщается об увеличении результата 6-МШТ на 33 м и снижении показателей ДЛА_{ср} и ЛСС на 18 и 26 % соответственно после БАП ЛА. В дальнейшем из Франции поступил отчет о самой крупной с начала программы серии последовательных случаев ($n = 1\ 006$) БАП ЛА из одного центра [170]. Сообщается о снижении ДЛА_{ср} и ЛСС на 26 и 43 % соответственно после БАП ЛА. При сравнении результатов из раннего и более позднего периодов программы показан более высокий благоприятный эффект на гемодинамику в более поздней когорте. Кроме того, в этой когорте понизилась частота осложнений, что подтверждает влияние на результаты кривой обучения и опыта. В целом показатель 6-МШТ в этой серии увеличился на 45 м. Соответственно результаты БАП ЛА

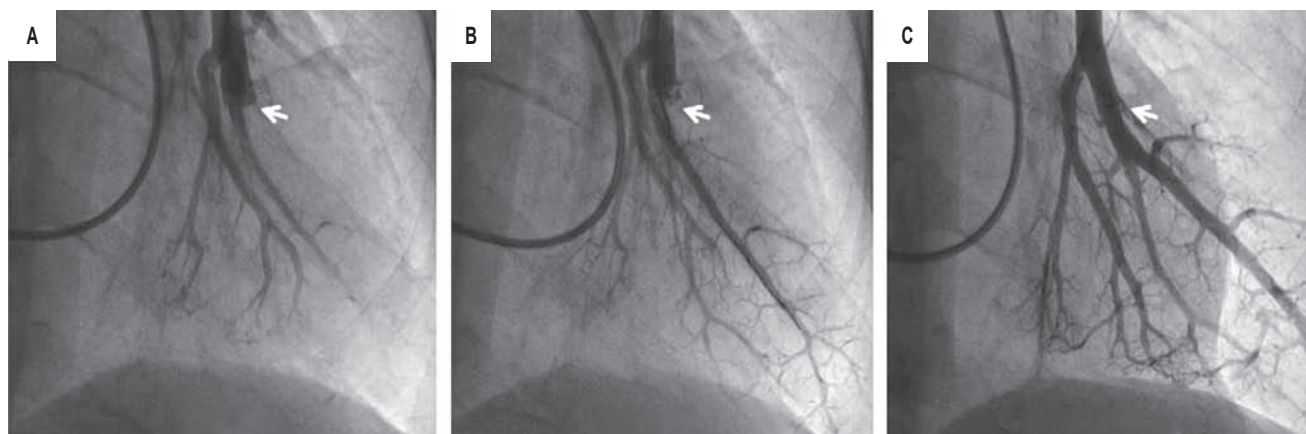


Рис. 15. Ангиограмма легких до баллонной ангиопластики легочной артерии и в 2 временных точках после нее: А – до, В – сразу после баллонной ангиопластики, С – спустя 2 мес. Воспроизводится из [167] с разрешения авторов

Figure 15. Pulmonary angiogram before and at two time periods after balloon pulmonary angioplasty (BPA) treatment. A, Pre-BPA; B, post-BPA; C, 2 months later. Reproduced from [167] with permission

были обнадеживающими даже в центрах, в которых выполнялось большое количество ЛТЭЭ (что может повлиять на типы пациентов, которые направляются на БАП ЛА).

7.3. Какие важные осложнения связаны с баллонной ангиопластикой легочной артерии и какова их допустимая частота в экспертном центре?

Ранние опорные данные по БАП ЛА, опубликованные в 2001 г., отличаются высокой частотой осложнений – из 18 пациентов в 61,1 % случаев отмечались повреждения легких, 16,7 % пациентов нуждались в искусственной вентиляции легких, установлен 1 летальный исход, связанный с процедурой [171]. В настоящее время безопасность БАП ЛА стала выше [164, 165]. Повышению безопасности преимущественно способствовали следующие факторы:

- лучшее понимание механизмов осложнений БАП ЛА;
- применение технических усовершенствований, предложенных экспертными центрами;
- признание кривой обучения и опыта команды (начиная с отбора пациентов) критическими факторами снижения частоты осложнений и более эффективного их лечения [148, 170, 172].

Если сначала повреждение легкого при БАП ЛА описывалось как реперфузионный отек (как и после ЛТЭЭ), то в настоящее время специалисты сходятся на том, что при БАП ЛА (рис. 16) происходит механическое повреждение сосудов во время манипуляции с проводником или избыточного расширения баллона [172]. Благодаря этим знаниям и опыту, накопленным в ходе многочисленных процедур, появилась возможность снизить частоту осложнений БАП ЛА до приемлемого уровня [170, 172]. В сериях БАП ЛА, выполненных в Германии и Франции, общая частота осложнений составила 9,4 и 11,2 % соответственно [169, 170]. В более поздней когорте из 562 последовательных процедур, выполненных во Франции (период после начальной кривой обучения), частота осложнений снизилась в 2 раза – с исходных 15,8 % до 7,7 % [170]. Согласно данным, полученным из раз-

ных когорт, показано, что частота осложнений БАП ЛА тесно связана со степенью тяжести ЛГ на момент вмешательства [170, 172, 173].

Процедуры БАП ЛА по-прежнему сопровождаются риском смерти. По данным 2 крупнейших опубликованных серий – отчетов, поступивших из Франции и многоцентрового японского регистра – смертность вследствие БАП ЛА составила 3,8 и 3,9 % соответственно [73, 170]. В настоящее время существует постояннодействующий Международный регистр БАП ЛА, цель которого – более точное определение и сравнение результатов и осложнений в проспективных условиях признанных центров БАП ЛА в Японии, Европе и США (NCT03245268). По данным этого регистра могут быть получены ценные сведения о неоднородности текущих результатов БАП ЛА между регионами и центрами.

7.4. Каковы требования к центру, в котором проводится баллонная ангиопластика легочной артерии? Какие критерии и параметры характеризуют экспертный центр баллонной ангиопластики легочной артерии?

Существует ряд ключевых ограничений проведения БАП ЛА и ее применения для лечения ХТЭ ЛГ. Информация о безопасности и эффективности БАП ЛА поступает из экспертных центров, в условиях которых применяются эти и другие методы лечения ХТЭ ЛГ на повседневной основе. Поскольку успех БАП ЛА определяется прежде всего правильным отбором пациентов и опытом центра БАП ЛА, наблюдаемые результаты могут быть неприменимы к менее специализированным клиникам. Процедура остается рискованной даже в руках опытного хирурга и должна проводиться только в экспертных центрах [147]. Кроме того, преимущества БАП ЛА следует интерпретировать с некоторой осторожностью, поскольку до сих пор результатов за период наблюдения > 5 лет недостаточно [174, 175]. Несмотря на некоторые обнадеживающие ранние данные об улучшении выживаемости с помощью БАП ЛА при неоперабельной ХТЭ ЛГ [176], остается неизвестным, будет ли долгосрочная выживаемость после БАП ЛА такой

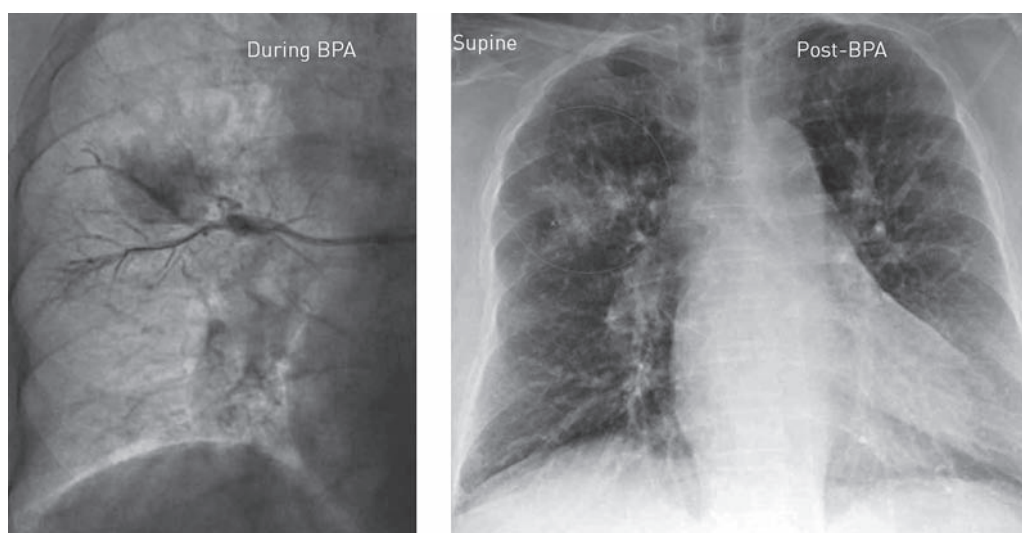


Рис. 16. Повреждение сосудов во время баллонной ангиопластики легочной артерии проявилось новым кашлем с последующим кровохарканьем, что привело к временной отмене антикоагулянтной терапии и завершению сеанса баллонной ангиопластики легочной артерии

Figure 16. Vascular injury during balloon pulmonary angioplasty signalled by new cough followed by haemoptysis resulting in temporary reversal of anticoagulation and end of balloon pulmonary angioplasty session

же превосходной, как и после успешной ЛТЭЭ [99, 152]. Кроме того, в отличие от ЛТЭЭ, БАП ЛА нужно проводить неоднократно. Нет единого мнения или рекомендаций по моменту времени, когда следует прекращать терапию или продолжать попытки БАП ЛА. Наконец, БАП ЛА – это еще один вариант лечения, который нужно рассматривать, и это усложняет принятие решение о лечении конкретного пациента. Идеальную последовательность и время применения комбинированного или поэтапного подхода, включающего все доступные методы лечения, еще предстоит определить, возможно, потребуется принимать во внимание факторы, характерные для конкретного центра или региона.

Хотя в рекомендациях ESC / ERS (2015) предложены предварительные определения экспертного центра по ЛГ, куда направляются пациенты [1], и эта тема обсуждалась рабочей группой WSPH (2018) по ХТЭ ЛГ в контексте центров по ЛТЭЭ и БАП ЛА [20], в настоящее время отсутствуют адекватные доказательства для оценки опыта исключительно по объему проводимых процедур. Однако как и в случае ЛТЭЭ [145, 151] существуют консенсус и очевидная корреляция между исходами БАП ЛА и опытом хирургов в проведении этой процедуры [170]. Следует отметить, что опыт проведения отличных от БАП ЛА чрескожных вмешательств, хотя и полезен, не гарантирует успеха БАП ЛА из-за различий между сосудистой сетью большого и малого кругов кровообращения, характера осложнений и целевой патологии [170]. Кроме того, еще раз подчеркивается, что, помимо технического мастерства, которое приходит с объемом проведенных процедур, успех БАП ЛА и исход отдельного случая также во многом зависит от правильного отбора пациентов мультидисциплинарной командой по ХТЭ ЛГ с учетом всех существующих и доступных методов лечения [1, 170]. Исходя из клинического опыта, в начале реализации программы БАП ЛА при прямом

наставничестве из центра с большим объемом операций получены хорошие результаты без чрезмерной заболеваемости или смертности после проведения ≤ 50 процедур.

За относительно короткий период БАП ЛА превратилась из экспериментального метода в признанный вариант лечения неоперабельной ХТЭ ЛГ. Заглядывая в будущее, необходимо изучить и установить пороговые значения успешных исходов БАП ЛА, приемлемого уровня осложнений и критерии оптимального сочетания этого метода лечения с другими. При этом потребуются согласованные усилия и сотрудничества между центрами по ХТЭ ЛГ.

Тезисы: баллонная ангиопластика легочной артерии

7.1. Неоперабельные пациенты с ХТЭ ЛГ могут получить пользу от БАП ЛА. Оптимальное лечение ХТЭ ЛГ должна выбирать мультидисциплинарная команда путем взвешивания положительных и отрицательных факторов ЛТЭЭ, медикаментозной терапии и БАП ЛА.

7.2. Имеются данные по долгосрочным результатам БАП ЛА – до 8 лет после вмешательства. Безопасность и эффективность БАП ЛА коррелируют с опытом центра в проведении этой процедуры.

7.3. Вероятная причина повреждения легких любой степени тяжести после БАП ЛА – повреждение сосудов, а не реперфузионный отек легких.

7.4. Как и в случае с ЛТЭЭ, успех БАП ЛА определяется надлежащим обучением хирургов в центре с большим объемом операций.

Рекомендации для исследований и обучения:

- установить роль ЛАГ-специфической терапии в подготовке к БАП ЛА;
- определить цели лечения и ключевые конечные точки для завершения сеансов БАП ЛА у отдельного пациента;

- сформулировать стандартизированные определения осложнений БАП ЛА;
- установить критерии или пороговые значения ожидаемых результатов для признания центра по БАП ЛА экспертным.

8. Медикаментозная терапия

8.1. Долгосрочная антикоагулянтная терапия: каков текущий стандарт лечения при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (антагонист витамина К или новые пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К)?

Помимо пожизненной антикоагуляции, в схему базисной терапии ХТЭ ЛГ включены диуретики при правожелудочковой недостаточности и кислород — у пациентов с гипоксемией [92, 93]. Традиционно основу антикоагулянтной терапии при ЛАГ и ХТЭ ЛГ составлял АВК, но сейчас все чаще используются НОАК [90, 92, 93, 177], однако убедительные данные по эффективности и безопасности НОАК при ХТЭ ЛГ отсутствуют. Кроме того, необходима надежная информация о лекарственном взаимодействии между НОАК и легочными вазодилататорами, которые используются при ХТЭ ЛГ. Поскольку в некоторых центрах НОАК используются регулярно, недавно опубликован анализ данных реестра [90, 177].

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с ХТЭ ЛГ, перенесших ЛТЭЭ в 2007–2018 гг., последовательно поступивших в Королевскую больницу Папворта (Кембридж, Великобритания), при этом после ЛТЭЭ пациенты получали АВК ($n = 794$) и НОАК ($n = 206$) [90]. Гемодинамические и функциональные улучшения наблюдались после ЛТЭЭ в обеих группах. С точки зрения безопасности частота массивных кровотечений у пациентов, получавших АВК и НОАК, была эквивалентной (0,7 % на 1 пациента в год), но у получавших НОАК отмечена более высокая частота рецидивов ВТЭ (4,62 % на 1 пациента в год), по сравнению с получавшими АВК (0,76 % на 1 пациента в год), хотя выживаемость не различалась [90]. Кроме того, в ретроспективном анализе 405 последовательных случаев ЛТЭЭ у пациентов с ХТЭ ЛГ, получавших НОАК, вероятность удаления связанных с терапией острых или подострых тромбов во время операции была в 2 раза выше по сравнению с таковой у получавших традиционную антикоагулянтную терапию [178].

По-видимому, в большинстве экспертных центров практикуется применение АВК без перерывов на фоне БАП ЛА.

Недавно опубликованы данные регистра EXPERT — международного многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования, в котором оценивалась безопасность применения риоцигуата в клинической практике (NCT02092818). Больные ЛАГ / ХТЭ ЛГ исходно получали риоцигуат на фоне НОАК ($n = 227$) или АВК ($n = 617$) [177]. У больных зарегистрированы следующие побочные эффекты: кровотечения — у 26 (11 %) получавших НОАК пациентов и 81 (13 %) получавшего АВК; тромбоэмболические

явления — у 9 (4 %) и 24 (4 %) пациентов соответственно. К серьезным побочным эффектам отнесены кровотечения у 13 (6 %) больных, получавших НОАК и 39 (6 %) получавших АВК, летальные кровотечения — у 1 (0,4 %) и 6 (1 %) пациентов соответственно, тромбоэмболические явления — у 8 (4 %) и 23 (4 %) больных соответственно. Таким образом, серьезные кровотечения / тромботические явления развивались редко. Отмечена сходная их частота у больных ЛАГ / ХТЭ ЛГ, исходно получавших НОАК или АВК, так же, как и частота серьезных кровотечений или серьезных нежелательных тромбоэмболических явлений у больных ЛАГ и ХТЭ ЛГ, исходно получавших НОАК или АВК по отдельности [177].

У больных ХТЭ ЛГ с антифосфолипидным синдромом продемонстрировано, что у лиц из группы высокого риска с тромботическим антифосфолипидным синдромом (положительный результат анализов на волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к β_2 -гликопротеину-1 того же изотипа) прием АВК (целое значение международного нормализованного отношения — 2,5) сопровождается большей пользой и меньшим риском, чем терапия НОАК [94].

8.2. Специфическая терапия легочной артериальной гипертензии: каковы доказательства по применению одобренной и (еще) не одобренной специфической терапии легочной артериальной гипертензии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?

При ХТЭ ЛГ не рекомендуется проводить острую пробу с легочным вазодилататором, даже если обратимость ЛГ может быть предиктором остаточной ЛГ после ЛТЭЭ [179], при этом нет никаких указаний на использование блокаторов кальциевых каналов при этом заболевании [180]. Имеются данные о развитии у некоторых больных ХТЭ ЛГ патологий мелких легочных сосудов, неотличимых от таковых при ЛАГ, и аналогичных методах лечения, нацеленных на пути эндотелина-1, оксида азота и простаглицина [120].

В РКИ CHEST-1 ($n = 261$) у пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ при назначении перорального стимулятора гуанилазациклазы риоцигуата (воздействует на путь оксида азота) отмечено значимое увеличение дистанции при выполнении 6-МШТ и снижение ЛСС по сравнению с плацебо [156]. Благодаря полученным данным применение риоцигуата одобрено у пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ. В настоящее время проводятся РКИ эффективности и безопасности применения риоцигуата в качестве переходной терапии у лиц, которым назначена ЛТЭЭ (NCT03273257). В другом исследовании применение риоцигуата сравнивалось с БАП ЛА у неоперабельных пациентов (NCT02634203).

По данным небольшого РКИ с участием больных с неоперабельной ХТЭ ЛГ протестирован ингибитор фосфодиэстеразы 5-г типа (*phosphodiesterase type-5 inhibitor* — PDE5i) силденафил [181]. Силденафил 40 мг 3 раза в день ($n = 9$) или плацебо ($n = 10$) назначались также неоперабельным пациентам с ХТЭ ЛГ

соответственно. Через 12 нед. улучшения первичной конечной точки (данные 6-МШТ) не наблюдалось, несмотря на положительный эффект на ЛСС [181]. Для оценки первичной конечной точки мощность указанного пилотного исследования была недостаточной, а крупномасштабные исследования применения силденафила у больных с неоперабельной ХТЭ ЛГ не проводились. Таким образом, для лечения ХТЭ ЛГ силденафил не одобрен.

При назначении двойного антагониста рецепторов эндотелина (*endothelin receptor antagonist* – ERA) бозентана улучшения 6-МШТ (несмотря на положительный эффект на ЛСС) по результатам РКИ BENEFIT с участием пациентов ($n = 157$) с неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ не показано [182]. Таким образом, бозентан также не одобрен для лечения ХТЭ ЛГ. По данным РКИ II фазы MERIT-1 оценивались безопасность и эффективность двойного ERA мацитентана. Показано значимое улучшение 6-МШТ и ЛСС по сравнению с плацебо у пациентов с ХТЭ ЛГ ($n = 80$), признанных неоперабельными [183]. Интересно, что это было первое РКИ ХТЭ ЛГ, по результатам которого оценивалась комбинация ERA с другими препаратами, одобренными для лечения ЛАГ, но не риоцигуат (61 % пациентов получали PDE5i или пероральные / ингаляционные простагоиды вне одобренных показаний к применению).

Помимо использования вне одобренных показаний, проведено РКИ применения аналогов простаглицина при неоперабельной ХТЭ ЛГ (СТРЕПН) с участием пациентов ($n = 105$) с тяжелой неоперабельной ХТЭ ЛГ [184], по результатам которого показаны не только улучшение показателей 6-МШТ, ЛСС, ФК и уровня NT-проBNP при длительном подкожном введении трепростинила, но и его безопасность и эффективность. В рамках указанного исследования 30 % пациентов получали другие легочные вазодилататоры. По результатам проведенного исследования трепростинил зарегистрирован в качестве препарата для лечения неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ.

8.3. Комбинированная терапия: какова роль начальной или последующей комбинированной терапии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?

Последующая комбинированная ЛАГ-специфическая терапия разрешена по результатам РКИ MERIT-1 [183] и СТРЕПН [184]. По аналогии с ЛАГ в экспертных центрах у пациентов с тяжелой формой ХТЭ ЛГ рассматривается целесообразность начальной двойной пероральной комбинированной терапии [177], которая может быть особенно полезна больным с неоперабельной ХТЭ ЛГ перед БАП ЛА, чтобы выполнять ее на фоне менее тяжелых нарушений гемодинамики и, предположительно, с более низким риском связанных с процедурой осложнений. Недавно опубликованы данные одноцентрового регистра начальной двойной пероральной комбинированной терапии ERA в сочетании с PDE5i или риоцигуатом у неоперабельных пациентов с ХТЭ ЛГ [185], при

которой отмечено более выраженное снижение ЛСС по сравнению с монотерапией.

8.4. Дезэскалация: когда и как прекратить прием или снизить дозу специфических препаратов, применяемых при легочной артериальной гипертензии, после успешной баллонной ангиопластики легочной артерии / легочной тромбэндартерэктомии?

У большинства больных ХТЭ ЛГ после БАП ЛА / ЛТЭЭ заметно улучшаются клиническое состояние и гемодинамические показатели [73, 170]. Пожизненная антикоагулянтная терапия обязательна, даже если ЛТЭЭ и / или БАП ЛА позволили нормализовать легочную гемодинамику в покое, в то время как использование диуретиков и кислорода часто больше не требуется. Можно рассмотреть вопрос и о прекращении ЛАГ-специфической терапии или уменьшении дозировки после успешной БАП ЛА / ЛТЭЭ. По данным японского многоцентрового регистра БАП ЛА, ЛАГ-специфическая терапия использовалась в 72 % из 308 случаев перед БАП ЛА и в 45 % из 196 случаев – в последней точке сбора данных (среднее значение \pm SD составило 425 ± 281 день после заключительных процедур БАП ЛА) [73]. По опыту французских специалистов, из 181 больного, перенесшего БАП ЛА, 62 % получали перед этой процедурой ЛАГ-специфическую терапию (26,6 % – монотерапию, 28,3 % – двойную комбинированную терапию, 7,1 % – тройную комбинированную терапию) [170]. В рамках продолжающегося Международного регистра БАП ЛА будет собрана долгосрочная информация об этой процедуре и более подробная информация о ЛАГ-специфической терапии до и после БАП ЛА (NCT03245268).

Тезисы: медикаментозная терапия

8.1. Согласно действующим рекомендациям, пациенты с ХТЭ ЛГ должны получать пожизненную антикоагулянтную терапию. Преимущественно используются АВК, но все чаще применяются НОАК и опасений по их безопасности по настоящий момент не возникло. При антифосфолипидном синдроме НОАК противопоказаны.

8.2. Пероральный стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат и аналог простаглицина для подкожного применения трепростинил одобрены для пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ. Другие ЛАГ-специфические препараты при ХТЭ ЛГ также используются, но вне утвержденных показаний к применению.

8.3. Комбинированная пероральная терапия – обычная практика у больных ХТЭ ЛГ с тяжелыми гемодинамическими нарушениями.

8.4. После успешного выполнения БАП ЛА и / или ЛТЭЭ обычно оценивается возможность прекращения ЛАГ-специфической терапии.

Предложение по будущим исследованиям в области медикаментозной терапии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии:

- проспективные регистры и исследования для оценки безопасности НОАК при ХТЭ ЛГ;

- исследования эффективности и безопасности начальной пероральной комбинированной терапии у больных ХТЭ ЛГ с тяжелыми нарушениями гемодинамики;
- специальное исследование тщательного контролируемого прекращения ЛАГ-специфической терапии после успешного проведения БАП ЛА и / или ЛТЭЭ.

9. Мультиимодальная стратегия лечения

9.1. Каковы критерии отбора кандидатов?

У многих пациентов отмечается смешанный анатомический характер повреждений на доле, сегментарном и микрососудистом уровнях. Теперь, когда доступны 3 эффективных метода, парадигма лечения получила эволюционные изменения и включает мультиимодальный подход к ведению пациента. При таком подходе подразумевается сочетание ЛТЭЭ, БАП ЛА и фармакологической терапии, направленных на проксимальные, дистальные поражения и микроваскулопатию соответственно. В настоящее время нет рекомендаций или стандартизованного алгоритма оценки пригодности мультиимодальной стратегии лечения для конкретного пациента и отбор пациентов проводится в индивидуальном порядке мультидисциплинарной командой в экспертных центрах.

С учетом различных вариантов терапии ХТЭ ЛГ трансплантация легких при лечении этих пациентов сейчас рассматривается редко.

9.2. Могут ли пациенты с операбельной хронической тромбэмболической легочной гипертензией получить пользу от специфической терапии легочной артериальной гипертензии перед легочной тромбэндартерэктомией?

Доказано, что ЛСС перед операцией является предиктором послеоперационной смертности [145, 151, 186]. В Международном регистре ХТЭ ЛГ, в который включены прооперированные пациенты ($n = 386$), наблюдалась почти линейная зависимость между ЛСС перед операцией и больничной летальностью [145]. При ЛАГ-специфической терапии у пациентов с высоким предоперационным ЛСС могут улучшиться гемодинамические показатели легких перед операцией и потенциально снизиться заболеваемость и смертность, связанные с ЛТЭЭ. В 2 сериях случаев обследованы пациенты ($n = 21$), внутривенно получавшие эпопростенол перед ЛТЭЭ. При этом установлено улучшение гемодинамики до ЛТЭЭ, но не наблюдалось изменений гемодинамики после ЛТЭЭ по сравнению с контрольной группой [187, 188]. По результатам простого слепого РКИ ($n = 25$) показатель общего легочного сопротивления составил > 900 дин \times см⁻⁵ при терапии бозентаном перед ЛТЭЭ в течение 16 нед., продемонстрировано также снижение общего легочного сопротивления и ДЛА_{ср.}, но не выявлены изменения гемодинамических показателей после ЛТЭЭ по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы [189]. В период проведения этого исследования во время и после ЛТЭЭ умерли 4 пациента — 1 (7,6 %) — в группе бозентана и 3 (25 %) —

в контрольной. По результатам ретроспективного анализа данных пациентов с ХТЭ ЛГ, направленных в Калифорнийский университет в Сан-Диего, *K. W. Jensen et al.* [103] оценено влияние ЛАГ-специфической терапии перед ЛТЭЭ на гемодинамику до операции и исходы после нее. Для этого анализа пациенты распределены на 2 группы (получавшие ЛАГ-специфическую терапию до направления на ЛТЭЭ и не получавшие таковую (контрольная группа). Показано, что при ЛАГ-специфической терапии увеличивается время до направления на ЛТЭЭ и только в минимальной степени улучшается ДЛА_{ср.} до операции. Кроме того, при указанной терапии не выявлено каких-либо различий в гемодинамике после операции или исходах ЛТЭЭ [103]. Также ЛАГ-специфическую терапию перед ЛТЭЭ получали 29 % прооперированных пациентов Международного регистра ХТЭ ЛГ. У этих больных отмечен более тяжелый гемодинамический профиль по сравнению с теми, кто не получал переходную терапию, при этом после операции между группами не наблюдалось значимых различий ни по ЛСС, ни по осложнениям. Интересно также, что переходная ЛАГ-специфическая терапия была связана с повышенным риском смерти [99]. Однако по результатам недавно опубликованного ретроспективного анализа данных одного центра показано, что специфическая терапия была связана со значимо более высокой выживаемостью в течение 1 года (89,1 % vs 64,1 %) у пациентов с более тяжелыми гемодинамическими нарушениями [190], что возвращает к вопросу о том, может ли при ЛАГ-специфической терапии перед операцией повыситься выживаемость пациентов с операбельной ХТЭ ЛГ. К сожалению, плацебоконтролируемое многоцентровое РКИ переходной терапии перед ЛТЭЭ, посвященное безопасности и эффективности применения риоцигуата перед ЛТЭЭ у пациентов с операбельной ХТЭ ЛГ и высоким предоперационным ЛСС (> 800 дин \times см⁻⁵), пришлось прекратить из-за недостаточного набора пациентов (NCT03273257).

9.3. Может ли сочетание легочной тромбэндартерэктомии и баллонной ангиопластики легочной артерии принести пользу больным хронической тромбэмболической легочной гипертензией?

У некоторых больных ХТЭ ЛГ могут быть одновременно выявлены доступные для хирургического вмешательства повреждения одного легкого и неоперабельные поражения второго легкого. В зависимости от тяжести ЛГ, пациентам группы низкого риска со смешанным анатомическим характером повреждений можно выполнить ЛТЭЭ и при необходимости через некоторое время после операции — БАП ЛА. Пациентам с высоким риском (высоким предоперационным ЛСС) может быть полезно сочетание выполнения БАП ЛА (до операции или одновременно с ней) и ЛТЭЭ для снижения хирургического риска и улучшения конечного результата. Однако данные о влиянии этой стратегии на состояние больного после операции пока сильно ограничены, для подтверждения ее клинической значимости необходимы дальнейшие исследования [163, 191].

В больших когортах больных, у которых проводилась ЛТЭЭ, показано, что остаточная или рецидивирующая ЛГ после ЛТЭЭ может развиваться у значимой части пациентов и отрицательно сказаться на качестве жизни и исходе [145, 151, 152, 186]. В 3 сериях случаев ($n = 34$) специально исследовались безопасность и эффективность дополнительной БАП ЛА для лечения остаточной или рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ [157, 192, 193]. Большинство пациентов получали перед БАП ЛА ЛАГ-специфическую терапию. Время между ЛТЭЭ и первым сеансом БАП ЛА различалось от нескольких месяцев до нескольких лет. В этой серии случаев при БАП ЛА улучшились гемодинамические показатели и переносимость ФН. Частота осложнений была сопоставима с таковой у неоперабельных пациентов с ХТЭ ЛГ, перенесших БАП ЛА.

Сообщалось об использовании БАП ЛА в качестве терапии спасения при ранней неэффективности ЛТЭЭ, но по данным этого исследования убедительных результатов не получено [194, 195].

9.4. Полезна ли комбинация специфической терапии легочной артериальной гипертензии и баллонной ангиопластики легочной артерии пациентам с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией?

В большинстве серий случаев БАП ЛА, проанализированных на сегодняшний день, высока доля пациентов, получавших ЛАГ-специфическую терапию перед БАП ЛА. По данным первоначальных отчетов из Японии, ЛАГ-специфическая терапия назначалась для повышения безопасности БАП ЛА за счет оптимизации гемодинамических показателей [159, 161]. Эта стратегия основана на результатах исследования *J.A. Feinstein et al.* [171], которыми впервые установлено, что показатель ДЛА_{ср.} > 35 мм рт. ст. до БАП ЛА коррелирует с развитием повреждения легких — одного из основных осложнений БАП ЛА.

Этот подход применялся в более поздних работах, хотя специальных клинических исследований его эффективности не проводилось [49, 73, 169, 170, 172, 175]. В 2 из этих исследований также продемонстрирована взаимосвязь между высоким ДЛА_{ср.} до БАП ЛА и повреждением легких, что свидетельствует в пользу фармакологической терапии перед БАП ЛА [170, 172]. Последствия применения этой стратегии при неоперабельной ХТЭ ЛГ изучались в 2 исследованиях. В одноцентровом исследовании последовательно набранные пациенты с неоперабельной ХТЭ ЛГ перед БАП ЛА получали медикаментозную терапию, при которой отмечено улучшение сердечного индекса, ЛСС и переносимости ФН, но незначительное изменение ДЛА_{ср.} [175]. После БАП ЛА наблюдалось значимое дальнейшее снижение ДЛА_{ср.} и ЛСС, уменьшение симптомов и повышение переносимости ФН. По данным наблюдательного когортного исследования *S.V. Wiedenroth et al.* [196] более подробно изучались эффекты терапии риоцигуатом перед БАП ЛА. Показано, что при назначении риоцигуата улучшаются гемодинамические показатели у пациентов, которым разрешена БАП ЛА, а после БАП ЛА у них улучшается переносимость ФН и гемодина-

мических показателей. Эти данные позволяют предположить, что медикаментозная терапия в сочетании с БАП ЛА может иметь преимущество перед только медикаментозной терапией, хотя для подтверждения этого вывода необходимы более крупные проспективные исследования.

Тезисы: мультимодальная стратегия лечения

9.1. Нет единого мнения по критериям отбора пациентов для мультимодальной терапии. Критерии зависят от опыта и суждений специалистов центра лечения ХТЭ ЛГ. Решение о применении мультимодальной стратегии лечения в экспертных центрах принимает мультидисциплинарная команда.

9.2. Нет убедительных доказательств того, что пациентам с операбельной ХТЭ ЛГ приносит пользу фармакологическое лечение перед операцией. Тем не менее в экспертных центрах иногда у отдельных пациентов из группы высокого риска (с высоким предоперационным ЛСС) по решению мультидисциплинарной команды применяется переходная ЛАГ-специфическая терапия.

9.3. Необходимо изучить роль БАП ЛА в качестве переходной терапии перед ЛТЭЭ у пациентов со смешанными доступными и недоступными для хирургического вмешательства поражениями. Потенциальную пользу гибридных процедур — сочетания ЛТЭЭ и БАП ЛА — у таких пациентов еще предстоит подтвердить результатами клинических исследований. При ранней неэффективности ЛТЭЭ доказательств пользы БАП ЛА в качестве процедуры спасения недостаточно. У пациентов с персистирующей симптоматической ЛГ после ЛТЭЭ обычно проводится дополнительная БАП ЛА, чаще всего в сочетании с ЛАГ-специфической медикаментозной терапией.

9.4. Для повышения безопасности вмешательства большинством членов рабочей группы перед БАП ЛА проводится ЛАГ-специфическая терапия, хотя никаких клинических исследований снижения частоты осложнений БАП ЛА при использовании этого подхода не обнаружено. Некоторые данные свидетельствуют о том, что при использовании комбинации ЛАГ-специфической терапии и БАП ЛА отмечаются лучшие результаты, чем только при медикаментозной терапии.

Предложение для будущих исследований мультимодальной стратегии лечения

Необходимо определить оптимальный подход к применению сочетания БАП ЛА и ЛТЭЭ.

10. Реабилитация

10.1. Какова причина ограниченной переносимости физической нагрузки при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?

Роль реабилитации при ЛАГ и ХТЭ ЛГ изучена достаточно хорошо [197, 198]. Несмотря на то, что положительные эффекты реабилитации установлены не полностью, на животных моделях ЛГ и у пациентов с ЛАГ в результате реабилитации наблюдались повы-

шенная капилляризация скелетных мышц, а также улучшение функции ПЖ [198, 199]. Хотя характер упражнений при ХТЭ ЛГ несколько отличается от такового при ЛАГ [200], разумно полагать, что положительные эффекты реабилитации при обоих заболеваниях одинаковы. Действительно, при проведении первых крупных РКИ, по данным которых показаны положительные эффекты реабилитации, пациенты с ЛАГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ были объединены [197, 198].

10.2. Безопасна ли реабилитация при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?

В группе пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ *C. Nagel et al.* показана эффективность и безопасность реабилитации [201].

10.3. Каковы требования к реабилитации больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией?

В большинстве опорных исследований реабилитации при ХТЭ ЛГ и ЛАГ пациенты проходили практическое обучение в специализированных учреждениях третичного уровня. По результатам небольших нерандомизированных исследований показано, что реабилитация на дому также может быть эффективной и безопасной [202], однако больным ЛГ следует подбирать упражнения индивидуально. Больной должен состоять под тщательным наблюдением эксперта по ЛГ и физиотерапевта с достаточным опытом реабилитации тяжелых пациентов. Для выполнения программы реабилитации под наблюдением специалистов пациенты должны получать оптимизированную специфическую терапию и находиться в стабильном клиническом состоянии [1].

10.4. Имеет ли клиническое значение реабилитация до и после легочной тромбэндартерэктомии и баллонной ангиопластики легочной артерии и безопасна ли она?

Другая потенциальная роль реабилитации – восстановление после ЛТЭЭ и БАП ЛА. На данный момент потенциальная роль реабилитации после ЛТЭЭ изучена только по данным небольшого нерандомизированного ретроспективного исследования [203]. Хотя в течение 3-месячного периода реабилитации наблюдались значимые изменения результата 6-МШТ, остается неясным, был ли этот положительный эффект следствием именно реабилитации. В проспективном РКИ *S. Fukui et al.* [204] изучалась реабилитация непосредственно после БАП ЛА. Хотя число пациентов было небольшим, получены лучшие результаты программы реабилитации после БАП ЛА по сравнению с таковыми при отсутствии реабилитации. На основании этих исследований тщательно контролируруемую программу реабилитации низкой интенсивности можно считать стандартом лечения больных ХТЭ ЛГ после хирургического вмешательства или БАП ЛА.

10.5. Может ли реабилитация сыграть определенную роль у больных хроническими тромбоэмболическими заболеваниями легких без легочной гипертензии?

Роль реабилитации в лечении больных симптоматическим ХТЭ ЗЛ не установлена.

Тезисы: реабилитация

10.1. Хотя характер упражнений при ХТЭ ЛГ несколько отличается от такового при ЛАГ, есть основания полагать, что положительные эффекты реабилитации при этих патологиях сходны.

10.2. Реабилитация пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ представляется эффективной и безопасной.

10.3. В большинстве опорных исследований реабилитации при ХТЭ ЛГ и ЛАГ пациенты проходили практическое обучение в специализированных учреждениях третичного уровня. По данным небольших нерандомизированных исследований показано, что реабилитация на дому также может быть эффективной и безопасной.

10.4. Тщательно контролируруемую программу реабилитации низкой интенсивности можно считать стандартом лечения больных ХТЭ ЛГ после ЛТЭЭ или БАП ЛА.

Предложения для будущих исследований реабилитации больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией:

- осуществление крупных РКИ для определения оптимальной методологии обучения и времени проведения лечебной физкультуры (например, после ЛТЭЭ) у больных ХТЭ ЛГ;
- исследования механизмов действия физических упражнений после ЛТЭЭ.

11. Глобальные направления исследований

11.1. Биобанки и фундаментальные исследования

Исследования в области молекулярных и генетических изменений, составляющих основу ХТЭ ЛГ, немногочисленны, в них принимали участие небольшое число пациентов и в большинстве случаев исключались независимые контрольные когорты [205]. В случае редких заболеваний, таких как ХТЭ ЛГ, новые генетические открытия и прогресс фундаментальной науки возможны только при условии международного сотрудничества и создания биобанков / биорепозиториев, которые позволят исследователям получить доступ к данным, репрезентативным для большого числа пациентов. В настоящее время международный биобанк ХТЭ ЛГ не создан, однако пациенты с ХТЭ ЛГ были включены в проект по изучению ЛГ под названием PVDOMICS [206]. Международное сотрудничество между центрами лечения ЛАГ и совместные биобанки, которые позволили успешно установить генетические причины ЛАГ, были расширены за счет изучения ХТЭ ЛГ посредством полногеномных ассоциативных исследований и омных исследований маркеров крови [207].

Терапия с помощью ЛТЭЭ / БАП ЛА дает уникальную возможность изучить обратимость фенотипов, связанных с заболеванием. Изменения метаболических и протеомных профилей в ответ на ЛТЭЭ / БАП ЛА, улучшение легочной гемодинамики, связи с клиническими исходами и, следовательно, отслеживание омных изменений в ответ на терапевтические вмешательства могут быть ценными показателями исходов.

Объединение клинических и омных измерений и исследование кластеров, которые представляют собой подгруппы ХТЭ ЛГ, позволит выявить клинически значимые диагностические сигнатуры [208].

11.2. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия у детей

ХТЭ ЛГ – редкое заболевание у взрослых, у детей оно встречается в исключительных случаях. Опубликовано очень мало данных о ХТЭ и лишь несколько историй болезни и серий случаев ХТЭ ЛГ у детей [209–211]. Этот важный пробел в знаниях должен быть восполнен при помощи международных проспективных реестров.

Тезисы: глобальные направления исследований

11.1. Для новых генетических открытий и прогресса фундаментальной науки необходимо наладить международное сотрудничество через биобанкинг, с целью получения исследователями доступа к данным большого числа пациентов. Интеграция клинических и омных показателей позволит выявить клинически ценные диагностические сигнатуры и пути для разработки новых вмешательств.

11.2. Существует потребность в изучении особенностей ХТЭ ЛГ у детей с помощью проспективного глобального реестра.

Список сокращений

АВК – антагонист витамина К
 АПГ – ангиопульмонография
 БАП ЛА – баллонная ангиопластика легочной артерии
 ВПСГ – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия
 ВТЭ – венозная тромбоэмболия
 ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии
 ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии
 ДЭКТ – двуэнергетическая компьютерная томография
 КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография
 КПНТ – кардиопульмональный нагрузочный тест
 КПОС – катетеризация правых отделов сердца
 КТ – компьютерная томография
 ЛА – легочная артерия
 ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
 ЛГ – легочная гипертензия
 ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
 ЛТЭЭ – легочная тромбэндартерэктомия
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НОАК – новые пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К
 ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
 ПЖ – правый желудочек
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ТЭЭ – тромбэндартерэктомия
 ФК – функциональный класс
 ФН – физическая нагрузка
 ХТЭ ЗЛ – хроническое тромбоэмболическое заболевание легких

ХТЭ ЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
 ХТЭЗ – хроническое тромбоэмболическое заболевание
 ЦСА – цифровая субтракционная ангиография
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
 ЭхоКГ – эхокардиография
 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест
 CE-MRA (*Contrast-enhanced MR-Angiography*) – магнитно-резонансная ангиография легких с контрастным усилением
 CTS (*Canadian Thoracic Society*) – Канадское торакальное общество
 ERA (*endothelin receptor antagonist*) – антагонист рецепторов эндотелина
 ERN (*European Reference Networks*) – Европейская сеть медицинских учреждений по редким заболеваниям легких
 ERS (*European Respiratory Society*) – Европейское респираторное общество
 ESC (*European Society of Cardiology*) – Европейское кардиологическое общество
 GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) – градация рекомендаций, рассмотрение, формулирование и оценка
 ICA (*International Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Association*) – Международная ассоциация хронической тромбоэмболической легочной гипертензии
 NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона В-типа
 PBV (*perfused blood volume*) – объем перфузируемой крови в тканях легких
 PDE5i (*phosphodiesterase type 5 inhibitor*) – ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа
 WSPH (*World Symposium on Pulmonary Hypertension*) – Всемирный симпозиум по легочной гипертензии

Литература / References

- Galiè N., Humbert M., Vachiéry J.L. 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 (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
- Taboada D., Pepke-Zaba J., Jenkins D.P. et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1635–1645. DOI: 10.1183/09031936.00050114.
- de Perrot M., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: do we need a new definition? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1401–1403. DOI: 10.1183/09031936.00177514.
- Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.
- van Kan C., van der Plas M.N., Reesink H.J. et al. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 152 (3): 763–771. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.05.058.

6. Held M., Kolb P., Grün M. et al. Functional characterization of patients with chronic thromboembolic disease. *Respiration*. 2016; 91 (6): 503–509. DOI: 10.1159/000447247.
7. Claeys M., Claessen G., La Gerche A. et al. Impaired cardiac reserve and abnormal vascular load limit exercise capacity in chronic thromboembolic disease. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2019; 12 (8, Pt1): 1444–1456. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.07.021.
8. Guth S., Wiedenroth C.B., Rieth A. et al. Exercise right heart catheterisation before and after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic disease. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (3): 1800458. DOI: 10.1183/13993003.00458-2018.
9. Swietlik E.M., Ruggiero A., Fletcher A.J. et al. Limitations of resting haemodynamics in chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801787. DOI: 10.1183/13993003.01787-2018.
10. Kovacs G., Herve P., Barbera J.A. et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1700578. DOI: 10.1183/13993003.00578-2017.
11. Schwaiblmair M., Faul C., von Scheidt W. et al. Detection of exercise-induced pulmonary arterial hypertension by cardiopulmonary exercise testing. *Clin. Cardiol.* 2012; 35 (9): 548–553. DOI: 10.1002/clc.22009.
12. Held M., Grün M., Holl R. et al. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration*. 2014; 87 (5): 379–387. DOI: 10.1159/000358565.
13. Quezada C.A., Jiménez D. Cardiopulmonary exercise testing with ventilatory gas analysis for evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: unmasking its role after a therapeutic intervention. *Int. J. Cardiol.* 2019; 296: 155–156. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.08.029.
14. Weatherald J., Farina S., Bruno N., Laveneziana P. Cardiopulmonary exercise testing in pulmonary hypertension. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (Suppl. 1): S84–92. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201610-788FR.
15. Zhao Q.H., Wang L., Pudasaini B. et al. Cardiopulmonary exercise testing improves diagnostic specificity in patients with echocardiography-suspected pulmonary hypertension. *Clin. Cardiol.* 2017; 40 (2): 95–101. DOI: 10.1002/clc.22635.
16. Pinkstaff S.O., Burger C.D., Daugherty J. et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension: clinical recommendations based on a review of the evidence. *Expert Rev. Respir. Med.* 2016; 10 (3): 279–295. DOI: 10.1586/17476348.2016.1144475.
17. Boulate D., Perros F., Dorfmueller P. et al. Pulmonary microvascular lesions regress in reperfused chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (3): 457–467. DOI: 10.1016/j.healun.2014.07.005.
18. Dorfmueller 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 (5): 1275–1288. DOI: 10.1183/09031936.00169113.
19. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D92–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.
20. Kim N.H., Delcroix M., Jais X. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801915. DOI: 10.1183/13993003.01915-2018.
21. Kan Y., Yuan L., Meeks J.K. et al. The accuracy of V/Q SPECT in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2015; 56 (5): 565–572. DOI: 10.1177/0284185114533682.
22. Phillips J.J., Straiton J., Staff R.T. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur. J. Radiol.* 2015; 84 (7): 1392–1400. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.03.013.
23. Hess S., Frary E., Gerke O., Madsen P.H. State-of-the-art imaging in pulmonary embolism: ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography versus computed tomography angiography – controversies, results, and recommendations from a systematic review. *Semin. Thromb. Hemost.* 2016; 42 (8): 833–845. DOI: 10.1055/s-0036-1593376.
24. Soler X., Hoh C.K., Test V.J. et al. Single photon emission computed tomography in chronic thromboembolic pulmonary hyper-
tension. *Respirology*. 2011; 16 (1): 131–137. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01867.x.
25. Simanek M., Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT pulmonary imaging. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016; 6 (4): 215–222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004063/>
26. Derlin T., Kelting C., Hueper K. et al. Quantitation of perfused lung volume using hybrid SPECT/CT allows refining the assessment of lung perfusion and estimating disease extent in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin. Nucl. Med.* 2018; 43 (6): e170–177. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002085.
27. Roach P.J., Bailey D.L., Schembri G.P. et al. Transition from planar to SPECT V/Q scintigraphy: rationale, practicalities, and challenges. *Semin. Nucl. Med.* 2010; 40 (6): 397–407. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2010.07.004.
28. Bajc M., Neilly J.B., Miniati M. et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2009; 36 (8): 1356–1370. DOI: 10.1007/s00259-009-1170-5.
29. Fuld M.K., Halaweish A.F., Haynes S.E. et al. Pulmonary perfused blood volume with dual-energy CT as surrogate for pulmonary perfusion assessed with dynamic multidetector CT. *Radiology*. 2013; 267 (3): 747–756. DOI: 10.1148/radiol.12112789.
30. Giordano J., Khung S., Duhamel A. et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur. Radiol.* 2016; 27 (4): 1631–1639. DOI: 10.1007/s00330-016-4500-6.
31. Kim S.S., Hur J., Kim Y.J. et al. Dual-energy CT for differentiating acute and chronic pulmonary thromboembolism: an initial experience. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 30 (Suppl. 2): 113–120. DOI: 10.1007/s10554-014-0508-7.
32. Le Faivre J., Duhamel A., Khung S. et al. Impact of CT perfusion imaging on the assessment of peripheral chronic pulmonary thromboembolism: clinical experience in 62 patients. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (11): 4011–4020. DOI: 10.1007/s00330-016-4262-1.
33. Takagi H., Ota H., Sugimura K. et al. Dual-energy CT to estimate clinical severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison with invasive right heart catheterization. *Eur. J. Radiol.* 2016; 85 (9): 1574–1580. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.06.010.
34. Meinel F., Graef A., Thierfelder K. et al. Automated quantification of pulmonary perfused blood volume by dual-energy CTPA in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Rofö*. 2014; 186 (2): 151–156. DOI: 10.1055/s-0033-1350412.
35. Renapurkar R.D., Bolen M.A., Shrikanthan S. et al. Comparative assessment of qualitative and quantitative perfusion with dual-energy CT and planar and SPECT-CT V/Q scanning in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018; 8 (4): 414–422. DOI: 10.21037/cdt.2018.05.07.
36. Nakazawa T., Watanabe Y., Hori Y. et al. Lung perfused blood volume images with dual-energy computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation to scintigraphy with single-photon emission computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2011; 35 (5): 590–595. DOI: 10.1097/rct.0b013e318224e227.
37. Masy M., Giordano J., Petyt G. et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur. Radiol.* 2018; 28 (12): 5100–5110. DOI: 10.1007/s00330-018-5467-2.
38. Dournes G., Verdier D., Montaudon M. et al. Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur. Radiol.* 2014; 24 (1): 42–51. DOI: 10.1007/s00330-013-2975-y.
39. Johns C.S., Swift A.J., Rajaram S. et al. Lung perfusion: MRI vs SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2017; 46 (6): 1693–1697. DOI: 10.1002/jmri.25714.
40. Rajaram S., Swift A.J., Telfer A. et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2013; 68 (7): 677–678. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203020.

41. He J., Fang W., Lv B. et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (5): 459–463. DOI: 10.1097/mnm.0b013e32835085d9.
42. Rogberg A.N., Gopalan D., Westerlund E., Lindholm P. Do radiologists detect chronic thromboembolic disease on computed tomography? *Acta Radiol.* 2019; 60 (11): 1576–1583. DOI: 10.1177/0284185119836232.
43. Dong C., Zhou M., Liu D. et al. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0126985. DOI: 10.1371/journal.pone.0126985.
44. Hinrichs J., Werncke T., Kaireit T. et al. C-arm computed tomography adds diagnostic information in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and a positive V/Q SPECT. *Rofa.* 2017; 189 (1): 49–56. DOI: 10.1055/s-0042-116232.
45. Hinrichs J.B., von Falck C., Hoepfer M.M. et al. Pulmonary artery imaging in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of cone-beam CT and 64-row multidetector CT. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016; 27 (3): 361–368.e2. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.11.046.
46. Fukuda T., Ogo T., Nakanishi N. et al. Evaluation of organized thrombus in distal pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using cone-beam computed tomography. *Jpn. J. Radiol.* 2016; 34 (6): 423–431. DOI: 10.1007/s11604-016-0538-2.
47. Sugiyama M., Fukuda T., Sanda Y. et al. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn. J. Radiol.* 2014; 32 (7): 375–382. DOI: 10.1007/s11604-014-0319-8.
48. Hinrichs J.B., Renne J., Hoepfer M.M. et al. Balloon pulmonary angioplasty: applicability of C-arm CT for procedure guidance. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (11): 4064–4071. DOI: 10.1007/s00330-016-4280-z.
49. Ogo T., Fukuda T., Tsuji A. et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur. J. Radiol.* 2017; 89: 270–276. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.12.013.
50. Maschke S.K., Hinrichs J.B., Renne J. et al. C-arm computed tomography (CACT)-guided balloon pulmonary angioplasty (BPA): evaluation of patient safety and peri- and post-procedural complications. *Eur. Radiol.* 2019; 29 (3): 1276–1284. DOI: 10.1007/s00330-018-5694-6.
51. Ley S., Ley-Zaporozhan J., Pitton M.B. et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur. Radiol.* 2012; 22 (3): 607–616. DOI: 10.1007/s00330-011-2290-4.
52. Rajaram S., Swift A.J., Capener D. et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR angiography and unenhanced proton MR imaging compared with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (2): 310–317. DOI: 10.1007/s00330-011-2252-x.
53. Grothues F., Moon J.C., Bellenger N.G. et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am. Heart J.* 2004; 147 (2): 218–223. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.10.005.
54. Kreitner K.F.J., Ley S., Kauczor H.U. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pre- and postoperative assessment with breath-hold MR imaging techniques. *Radiology.* 2004; 232 (2): 535–543. DOI: 10.1148/radiol.2322030945.
55. Mauritz G.J., Vonk-Noordegraaf A., Kind T. Pulmonary endarterectomy normalizes interventricular dyssynchrony and right ventricular systolic wall stress. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012; 14 (1): 5. DOI: 10.1186/1532-429x-14-5.
56. Berman M., Gopalan D., Sharples L. et al. Right ventricular reverse remodeling after pulmonary endarterectomy: magnetic resonance imaging and clinical and right heart catheterization assessment. *Pulm. Circ.* 2014; 4 (1): 36–44. DOI: 10.1086/674884.
57. Fukui S., Ogo T., Morita Y. et al. Right ventricular reverse remodeling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (5): 1394–1402. DOI: 10.1183/09031936.00012914.
58. Roller F.C., Wiedenroth C., Breithecker A. et al. Native T1 mapping and extracellular volume fraction measurement for assessment of right ventricular insertion point and septal fibrosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Radiol.* 2017; 27 (5): 1980–1991. DOI: 10.1007/s00330-016-4585-y.
59. Roeleveld R.J., Marcus J.T., Faes T.J.C. et al. Interventricular septal configuration at MR imaging and pulmonary arterial pressure in pulmonary hypertension. *Radiology.* 2005; 234 (3): 710–717. DOI: 10.1148/radiol.2343040151.
60. Sanz J., Kuschnir P., Rius T. et al. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. *Radiology.* 2007; 243 (1): 70–79. DOI: 10.1148/radiol.2431060477.
61. Kreitner K.F., Wirth G.M., Krummenauer F. et al. Noninvasive assessment of pulmonary hemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension by high temporal resolution phase-contrast MRI: correlation with simultaneous invasive pressure recordings. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2013; 6 (5): 722–729. DOI: 10.1161/circimaging.112.000276.
62. García-Alvarez A., Fernández-Friera L., Mirelis J.G. et al. Non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance with cardiac magnetic resonance. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (19): 2438–2445. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr173.
63. Reiter G., Reiter U., Kovacs G. et al. Blood flow vortices along the main pulmonary artery measured with MR imaging for diagnosis of pulmonary hypertension. *Radiology.* 2015; 275 (1): 71–79. DOI: 10.1148/radiol.14140849.
64. Reiter G., Reiter U., Kovacs G. et al. Magnetic resonance-derived 3-dimensional blood flow patterns in the main pulmonary artery as a marker of pulmonary hypertension and a measure of elevated mean pulmonary arterial pressure. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2008; 1 (1): 23–30. DOI: 10.1161/circimaging.108.780247.
65. Delcroix M., Kerr K., Fedullo P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Epidemiology and risk factors. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 3): S201–206. DOI: 10.1513/annalsats.201509-621as.
66. Escribano-Subias P., Blanco I., López-Meseguer M. et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 596–603. DOI: 10.1183/09031936.00101211.
67. Gibbs S. National audit of pulmonary hypertension. Great Britain, 2018–19. October 24, 2019. Available at: <https://files.digital.nhs.uk/BA/4EF20E/NAPH%2010AR%20-%20Main%20Report.pdf> [Accessed: February 24, 2020].
68. Gall H., Hoepfer M.M., Richter M.J. et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): 160121. DOI: 10.1183/16000617.0121-2016.
69. Cottin V., Avot D., Lévy-Bachelot L. et al. Identifying chronic thromboembolic pulmonary hypertension through the French national hospital discharge database. *PLoS One.* 2019; 14 (4): e0214649. DOI: 10.1371/journal.pone.0214649.
70. Moser K.M., Auger W.R., Fedullo P.F., Jamieson S.W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur. Respir. J.* 1992; 5 (3): 334–342. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/5/3/334.full.pdf>
71. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011; 124 (18): 1973–1981. DOI: 10.1161/circulationaha.110.015008.
72. Lang I.M., Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2014; 130 (6): 508–518. DOI: 10.1161/circulationaha.114.009309.
73. Ogawa A., Satoh T., Fukuda T. et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2017; 10 (11): e004029. DOI: 10.1161/circoutcomes.117.004029.
74. Chausheva S., Naito A., Ogawa A. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Austria and Japan. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 158 (2): 604–614.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.019.
75. Pengo V., Lensing A.W.A., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (22): 2257–2264. DOI: 10.1056/nejmoa032274.
76. Golpe R., Pérez-de-Llano L.A., Castro-Añón O. et al. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable

- pulmonary embolism. *Respir. Med.* 2010; 104 (9): 1370–1376. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.03.031.
77. Guérin 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 (3): 598–605. DOI: 10.1160/th13-07-0538.
 78. Simonneau G., Hoeper M.M. 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.
 79. Ende-Verhaar Y.M., Cannegieter S.C., 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.
 80. Coquoz N., Weilenmann D., Stolz D. et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (4): 1702505. DOI: 10.1183/13993003.02505-2017.
 81. Wartski M., Collignon M.A. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou Heparin Standard: Evaluation dans l'Embolie Pulmonaire Study. *J. Nucl. Med.* 2000; 41 (6): 1043–1048. Available at: https://www.researchgate.net/publication/12462294_Incomplete_recovery_of_lung_perfusion_after_3_months_in_patients_with_acute_pulmonary_embolism_treated_with_antithrombotic_agents_THESEE_Study_Group_Tinzaparin_ou_Heparin_Standard_Evaluation_dans_l'Em
 82. Nijkeuter M., Hovens M.M.C., Davidson B.L. et al. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest.* 2006; 129 (1): 192–197. DOI: 10.1378/chest.129.1.192.
 83. Sanchez O., Helley D., Couchon S. et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8 (6): 1248–1255. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03844.x.
 84. Meneveau N., Ider O., Seronde M.F. et al. Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate – to high-risk pulmonary embolism. *Eur. Heart. J.* 2013; 34 (9): 693–701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs365.
 85. Ma K.A., Kahn S.R., Akaberi A. et al. Serial imaging after pulmonary embolism and correlation with functional limitation at 12 months: results of the ELOPE study. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2018; 2 (4): 670–677. DOI: 10.1002/rth2.12123.
 86. Riedel M., Stanek V., Widimsky J. et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982; 81 (2): 151–158. DOI: 10.1378/chest.81.2.151.
 87. Lewczuk J., Piszko P., Jagas J. et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest.* 2001; 119 (3): 818–823. DOI: 10.1378/chest.119.3.818.
 88. Prandoni P., Ageno W., Mumoli N. et al. Recanalization rate in patients with proximal vein thrombosis treated with the direct oral anticoagulants. *Thromb. Res.* 2017; 153: 97–100. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.03.022.
 89. Piazza G., Mani V., Goldhaber S.Z. et al. Magnetic resonance venography to assess thrombus resolution with edoxaban monotherapy versus parenteral anticoagulation/warfarin for symptomatic deep vein thrombosis: a multicenter feasibility study. *Vasc. Med.* 2016; 21 (4): 361–368. DOI: 10.1177/1358863x16645853.
 90. Bunclark K., Newnham M., Chiu Y.D. et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (1): 114–122. DOI: 10.1111/jth.14649.
 91. Houghton D.E., Lekah A., Macedo T.A. et al. Resolution of acute lower extremity deep vein thrombosis with rivaroxaban compared to warfarin. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 49 (2): 199–205. DOI: 10.1007/s11239-019-01932-8.
 92. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (3): 1901647. DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
 93. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 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.
 94. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018; 132 (13): 1365–1371. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333.
 95. Moll S., Crona D.J., Martin K. Direct oral anticoagulants in extremely obese patients: OK to use? *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2018; 3 (2): 152–155. DOI: 10.1002/rth2.12178.
 96. Ingrasciotta Y., Crisafulli S., Pizzimenti V. et al. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018; 14 (10): 1057–1069. DOI: 10.1080/17425255.2018.1530213.
 97. Bonderman D., Jakowitsch J., Adlbrecht C. et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb. Haemost.* 2005; 93 (3): 512–516. DOI: 10.1160/th04-10-0657.
 98. Lang I., Simonneau G., Pepke-Zaba J. et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case-control study. *Thromb. Haemost.* 2013; 110 (1): 83–91. DOI: 10.1160/th13-02-0097.
 99. 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 (9): 859–871. DOI: 10.1161/circulationaha.115.016522.
 100. Ende-Verhaar Y.M., Huisman M.V., Klok F.A. To screen or not to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2017; 151: 1–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.12.026.
 101. Ende-Verhaar Y.M., van den Hout W.B., Bogaard H.J. et al. Healthcare utilization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (11): 2168–2174. DOI: 10.1111/jth.14266.
 102. Klok F.A., Barco S., Konstantinides S.V. 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.
 103. Jensen K.W., Kerr K.M., Fedullo P.F. et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation.* 2009; 120 (13): 1248–1254. DOI: 10.1161/circulationaha.109.865881.
 104. Nishiyama K.H., Saboo S.S., Tanabe Y. et al. Chronic pulmonary embolism: diagnosis. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018; 8 (3): 253–271. DOI: 10.21037/cdt.2018.01.09.
 105. Rajaram S., Swift A.J., Condliffe R. et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax.* 2015; 70 (4): 382–387. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206088.
 106. Ende-Verhaar Y.M., Meijboom L.J., Kroft L.J.M. et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. *J. Heart Lung Transplant.* 2019; 38 (7): 731–738. DOI: 10.1016/j.healun.2019.03.003.
 107. McIntyre K.M., Sasahara A.A. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am. J. Cardiol.* 1971; 28 (3): 288–294. DOI: 10.1016/0002-9149(71)90116-0.
 108. Klok F.A., Delcroix M., Bogaard H.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (6): 1040–1051. DOI: 10.1111/jth.14016.
 109. Sista A.K., Klok F.A. Late outcomes of pulmonary embolism: the post-PE syndrome. *Thromb. Res.* 2018; 164: 157–162. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.017.
 110. Sista A.K., Miller L.E., Kahn S.R., Kline J.A. Persistent right ventricular dysfunction, functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: systematic review with meta-analysis. *Vasc. Med.* 2017; 22 (1): 37–43. DOI: 10.1177/1358863x16670250.
 111. Klok F.A., van der Hulle T., den Exter P.L. et al. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmo-

- nary embolism. *Blood Rev.* 2014; 28 (6): 221–226. DOI: 10.1016/j.blre.2014.07.003.
112. Klok F.A., Dzikowska-Diduch O., Kostrubiec M. et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14 (1): 121–128. DOI: 10.1111/jth.13175.
 113. Wittram C. How I do it: CT pulmonary angiography. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007; 188 (5): 1255–1261. DOI: 10.2214/ajr.06.1104.
 114. Helmersen D., Provencher S., Hirsch A.M. et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline update. *Can. J. Respir. Crit. Care Sleep Med.* 2019; 3 (4): 177–198. DOI: 10.1080/24745332.2019.1631663.
 115. Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P.J. et al. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir. Med.* 2010; 104 (11): 1744–1749. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.06.006.
 116. Kahn S.R., Akaberi A., Granton J.T. et al. Quality of life, dyspnea, and functional exercise capacity following a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE cohort study. *Am. J. Med.* 2017; 130 (8): 990.e9–990.e21. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.03.033.
 117. Kahn S.R., Hirsch A.M., Akaberi A. et al. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study. *Chest.* 2017; 151 (5): 1058–1068. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.030.
 118. Sznajder M., Dzikowska-Diduch O., Kurnicka K. et al. Increased systemic arterial stiffness in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol. J.* 2020; 27 (6): 742–748. DOI: 10.5603/cj.a2018.0109.
 119. Pietra G.G., Capron F., Stewart S. et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (12, Suppl.): S25–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.033.
 120. Humbert M., Guignabert C., Bonnet S. et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801887. DOI: 10.1183/13993003.01887-2018.
 121. Moser K.M., Bloor C.M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 103 (3): 685–692. DOI: 10.1378/chest.103.3.685.
 122. Gerges C., Gerges M., Friewald R. et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: hemodynamic phenotyping and histomorphometric assessment. *Circulation.* 2020; 141 (5): 376–386. DOI: 10.1161/circulationaha.119.041515.
 123. Noly P.E., Guihaire J., Coblenz M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and assessment of right ventricular function in the piglet. *J. Vis. Exp.* 2015; (105): e53133. DOI: 10.3791/53133.
 124. Tsai H.Y., Chin C.S., Tsai I.C. Imaging as a biomarker in Behcet disease: prognostic and therapeutic implications of serial pulmonary CT angiography. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (1): W105–106. DOI: 10.2214/ajr.10.5147.
 125. Perino M.G., Moldobaeva A., Jenkins J. et al. Chemokine localization in bronchial angiogenesis. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e66432. DOI: 10.1371/journal.pone.0066432.
 126. Mercier O., Fadel E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: animal models. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1200–1206. DOI: 10.1183/09031936.00101612.
 127. Yi E.S., Kim H., Ahn H. et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension: a morphometric and immunohistochemical study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4, Pt 1): 1577–1586. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912131.
 128. Galambos C., Sims-Lucas S., Abman S.H. et al. Intrapulmonary bronchopulmonary anastomoses and plexiform lesions in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (5): 574–576. DOI: 10.1164/rccm.201507-1508le.
 129. Ghigna M.R., Guignabert C., Montani D. et al. BMPR2 mutation status influences bronchial vascular changes in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (6): 1668–1681. DOI: 10.1183/13993003.00464-2016.
 130. Azarian R., Wartski M., Collignon M.A. et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J. Nucl. Med.* 1997; 38 (6): 980–983. Available at: https://www.researchgate.net/publication/14030226_Lung_perfusion_scans_and_hemodynamics_in_acute_and_chronic_pulmonary_embolism
 131. Kim N.H.S., Fesler P., Channick R.N. et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004; 109 (1): 18–22. DOI: 10.1161/01.cir.0000111841.28126.d4.
 132. Toshner M., Suntharalingam J., Fesler P. et al. Occlusion pressure analysis role in partitioning of pulmonary vascular resistance in CTEPH. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 612–617. DOI: 10.1183/09031936.00134111.
 133. Simonneau G., Torbicki A., Dorfmueller P. et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): 160112. DOI: 10.1183/16000617.0112-2016.
 134. Ley S., Kreitner K.F., Morgenstern I. et al. Bronchopulmonary shunts in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with helical CT and MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2002; 179 (5): 1209–1215. DOI: 10.2214/ajr.179.5.1791209.
 135. Miller F., Couden R.A., Sonnex E. et al. The use of MR flow mapping in the assessment of pulmonary artery blood flow following pulmonary thromboendarterectomy: Proceedings of the Scientific Assembly and Annual Meeting, December, 2003.
 136. Reiter U., Reiter G., Kovacs G. et al. Evaluation of elevated mean pulmonary arterial pressure based on magnetic resonance 4D velocity mapping: comparison of visualization techniques. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e82212. DOI: 10.1371/journal.pone.0082212.
 137. Ota H., Sugimura K., Miura M., Shimokawa H. Four-dimensional flow magnetic resonance imaging visualizes drastic change in vortex flow in the main pulmonary artery after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Heart. J.* 2015; 36 (25): 1630. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv054.
 138. Polanowski T., Kurzyna M., Kuca P. et al. [Differences in hemodynamics of thromboembolic and primary pulmonary hypertension]. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 104 (5): 741–745 (in Polish).
 139. Quarck R., Nawrot T., Meyns B., Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (14): 1211–1218. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.038.
 140. Axell R.G., Messer S.J., White P.A. et al. Ventriculo-arterial coupling detects occult RV dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary vascular disease. *Physiol. Rep.* 2017; 5 (7): e13227. DOI: 10.14814/phys2.13227.
 141. MacKenzie Ross R.V., Toshner M.R., Soon E. et al. Decreased time constant of the pulmonary circulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 305 (2): H259–264. DOI: 10.1152/ajpheart.00128.2013.
 142. Menzel T., Wagner S., Kramm T. et al. Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension: changes after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest.* 2000; 118 (4): 897–903. DOI: 10.1378/chest.118.4.897.
 143. Bonderman D., Martischign A.M., Vonbank K. et al. Right ventricular load at exercise is a cause of persistent exercise limitation in patients with normal resting pulmonary vascular resistance after pulmonary endarterectomy. *Chest.* 2011; 139 (1): 122–127. DOI: 10.1378/chest.10-0348.
 144. Jenkins D., Madani M., Fadel E. et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): 160111. DOI: 10.1183/16000617.0111-2016.
 145. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141 (3): 702–710. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
 146. Boulate D., Mercier O., Mussot S. et al. Extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy as a bridge to recovery or transplantation: lessons from 31 consecutive patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2016; 102 (1): 260–268. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2016.01.103.
 147. Madani M., Ogo T., Simonneau G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146): 170105. DOI: 10.1183/16000617.0105-2017.
 148. Kawakami T., Ogawa A., Miyaji K. et al. Novel angiographic classification of each vascular lesion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension based on selective angiogram and results of

- balloon pulmonary angioplasty. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016; 9 (10): e003318. DOI: 10.1161/circinterventions.115.003318.
149. D'Armini A.M., Morsolini M., Mattiucci G. et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 148 (3): 1005–1011. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.052.
 150. Hsieh W.C., Jansa P., Huang W.C. et al. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: a meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018; 156 (3): 1275–1287. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.110.
 151. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94 (1): 97–103. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004.
 152. Cannon J.E., Su L., Kiely D.G. et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom national cohort. *Circulation.* 2016; 133 (18): 1761–1771. DOI: 10.1161/circulationaha.115.019470.
 153. Vuylsteke A., Sharples L., Charman G. et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378 (9800): 1379–1387. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)61144-6.
 154. 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 (4): 419–424. DOI: 10.1164/rccm.200801-101oc.
 155. Kramm T., Eberle B., Guth S. et al. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 28 (6): 882–888. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.09.007.
 156. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 319–329. DOI: 10.1056/nejmoa1209657.
 157. Shimura N., Kataoka M., Inami T. et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int. J. Cardiol.* 2015; 183: 138–142. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.01.034.
 158. Ali J.M., Dunning J., Ng C. et al. The outcome of reoperative pulmonary endarterectomy surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2018; 26 (6): 932–937. DOI: 10.1093/icvts/ivx424.
 159. Mizoguchi H., Ogawa A., Munemasa M. et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (6): 748–755. DOI: 10.1161/circinterventions.112.971077.
 160. Kataoka M., Inami T., Hayashida K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (6): 756–762. DOI: 10.1161/circinterventions.112.971390.
 161. Sugimura K., Fukumoto Y., Satoh K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. J.* 2012; 76 (2): 485–488. DOI: 10.1253/circj.cj-11-1217.
 162. Lang I., Meyer B.C., Ogo T. et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): 160119. DOI: 10.1183/16000617.0119-2016.
 163. Wiedenroth C.B., Liebetau C., Breithecker A. et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2016; 35 (5): 591–596. DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.030.
 164. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21 (5): 425–431. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000188.
 165. Zoppellaro G., Badawy M.R., Squizzato A. et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension – a systematic review and meta-analysis. *Circ. J.* 2019; 83 (8): 1660–1667. DOI: 10.1253/circj.cj-19-0161.
 166. Darocha S., Pietura R., Pietrasik A. et al. Improvement in quality of life and hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. *Circ. J.* 2017; 81 (4): 552–557. DOI: 10.1253/circj.cj-16-1075.
 167. Ogawa A., Matsubara H. After the dawn – balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. J.* 2018; 82 (5): 1222–1230. DOI: 10.1253/circj.cj-18-0258.
 168. Fukui S., Ogo T., Goto Y. et al. Exercise intolerance and ventilatory inefficiency improve early after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2015; 180: 66–68. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.187.
 169. Olsson K.M., Wiedenroth C.B., Kamp J.C. et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (6): 1602409. DOI: 10.1183/13993003.02409-2016.
 170. Brenot P., Jaïs X., Taniguchi Y. et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1802095. DOI: 10.1183/13993003.02095-2018.
 171. Feinstein J.A., Goldhaber S.Z., Lock J.E. et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001; 103 (1): 10–13. DOI: 10.1161/01.cir.103.1.10.
 172. Ejiri K., Ogawa A., Fujii S. et al. Vascular injury is a major cause of lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2018; 11 (12): e005884. DOI: 10.1161/circinterventions.117.005884.
 173. Inami T., Kataoka M., Shimura N. et al. Incidence, avoidance, and management of pulmonary artery injuries in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *Int. J. Cardiol.* 2015; 201: 35–37. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.052.
 174. Inami T., Kataoka M., Yanagisawa R. et al. Long-term outcomes after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2016; 134 (24): 2030–2032. DOI: 10.1161/circulationaha.116.024201.
 175. Aoki T., Sugimura K., Tatebe S. et al. Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: long-term effects and procedure-related complications. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (42): 3152–3159. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx530.
 176. Taniguchi Y., Jaïs X., Jevnikar M. et al. Predictors of survival in patients with not-operated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2019; 38 (8): 833–842. DOI: 10.1016/j.healun.2019.04.006.
 177. Humbert M., Simonneau G., Pittrow D. et al. Safety of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension with concomitant novel oral anticoagulants or vitamin K antagonist use: data from the EXPERT Registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: A6043. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A6043.
 178. Jeong I., Fernandes T., Alotaibi M., Kim N.H. Direct oral anticoagulant use and thrombus detection in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension referred for pulmonary thromboendarterectomy. *Eur. Respir. J.* 2019; 54: OA5161. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.OA5161.
 179. Skoro-Sajer N., Hack N., Sadushi-Koliqi R. et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation.* 2009; 119 (2): 298–305. DOI: 10.1161/circulationaha.108.794610.
 180. Suntharalingam J., Hughes R.J., Goldsmith K. et al. Acute haemodynamic responses to inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Vascul. Pharmacol.* 2007; 46 (6): 449–455. DOI: 10.1016/j.vph.2007.01.008.
 181. Suntharalingam J., Treacy C.M., Doughty N.J. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2008; 134 (2): 229–236. DOI: 10.1378/chest.07-2681.
 182. Jaïs X., D'Armini A.M., Jansa P. et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (25): 2127–2134. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059.
 183. Ghofrani H.A., Simonneau G., D'Armini A.M. et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2,

- randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (10): 785–794. DOI: 10.1016/s2213-2600(17)30305-3.
184. Sadushi-Koliçi R., Jansa P., Kopeć G. et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (3): 239–248. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30367-9.
185. Gabrielly M., Bourlier D., Taniguchi Y. et al. Initial dual oral combination therapy in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur. Respir. J.* 2018; 52: PA3053. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3053.
186. Tromeur C., Jaïs X., Mercier O. et al. Factors predicting outcome after pulmonary endarterectomy. *PLoS One.* 2018; 13 (6): e0198198. DOI: 10.1371/journal.pone.0198198.
187. Nagaya N., Sasaki N., Ando M. et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2003; 123 (2): 338–343. DOI: 10.1378/chest.123.2.338.
188. Bresser P., Fedullo P.F., Auger W.R. et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (4): 595–600. DOI: 10.1183/09031936.04.00020004.
189. Reesink H.J., Surie S., Kloek J.J. et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 139 (1): 85–91. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.03.053.
190. Castro M.A., Piloto B., Dos Santos Fernandes C.J.C. et al. Use of medical therapies before pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients with severe hemodynamic impairment. *PLoS One.* 2020; 15 (5): e0233063. DOI: 10.1371/journal.pone.0233063.
191. Kawashima T., Yoshitake A., Kawakami T., Shimizu H. Two-stage treatment using balloon pulmonary angioplasty and pulmonary endarterectomy in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann. Vasc. Surg.* 2018; 49: 315.e5–315.e7. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.11.057.
192. Yanaka K., Nakayama K., Shinke T. et al. Sequential hybrid therapy with pulmonary endarterectomy and additional balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (13): e008838. DOI: 10.1161/jaha.118.008838.
193. Araszkievicz A., Darocha S., Pietrasik A. et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int. J. Cardiol.* 2019; 278: 232–237. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.066.
194. Nakamura M., Sunagawa O., Tsuchiya H. et al. Rescue balloon pulmonary angioplasty under veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in a patient with acute exacerbation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int. Heart J.* 2015; 56 (1): 116–120. DOI: 10.1536/ihj.14-257.
195. Collaud S., Brenot P., Mercier O., Fadel E. Rescue balloon pulmonary angioplasty for early failure of pulmonary endarterectomy: The earlier the better? *Int. J. Cardiol.* 2016; 222: 39–40. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.021.
196. Wiedenroth C.B., Ghofrani H.A., Adameit M.S.D. et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm. Circ.* 2018; 8 (3): 2045894018783996. DOI: 10.1177/2045894018783996.
197. Mereles D., Ehlken N., Kreuzer S. et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006; 114 (14): 1482–1489. DOI: 10.1161/circulationaha.106.618397.
198. Ehlken N., Lichtblau M., Klose H. et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 35–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv337.
199. Handoko M.L., De Man F.S., Happé C.M. et al. Opposite effects of training in rats with stable and progressive pulmonary hypertension. *Circulation.* 2009; 120 (1): 42–49. DOI: 10.1161/circulationaha.108.829713.
200. Zhai Z., Murphy K., Tighe H. et al. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2011; 140 (5): 1284–1291. DOI: 10.1378/chest.10-3357.
201. Nagel C., Prange F., Guth S. et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e41603. DOI: 10.1371/journal.pone.0041603.
202. Inagaki T., Terada J., Tanabe N. et al. Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary study. *Respir. Investig.* 2014; 52 (6): 357–364. DOI: 10.1016/j.resinv.2014.07.002.
203. La Rovere M.T., Pinna G.D., Pin M. et al. Exercise training after pulmonary endarterectomy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration.* 2019; 97 (3): 234–241. DOI: 10.1159/000492754.
204. Fukui S., Ogo T., Takaki H. et al. Efficacy of cardiac rehabilitation after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2016; 102 (17): 1403–1409. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-309230.
205. Opitz I., Kirschner M.B. Molecular research in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (3): 784. DOI: 10.3390/ijms20030784.
206. Hemnes A.R., Beck G.J., Newman J.H. et al. PVDOMICS: a multi-center study to improve understanding of pulmonary vascular disease through phenomics. *Circ. Res.* 2017; 121 (10): 1136–1139. DOI: 10.1161/circresaha.117.311737.
207. Newnham M., South K., Bleda M. et al. The ADAMTS13-VWF axis is dysregulated in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1801805. DOI: 10.1183/13993003.01805-2018.
208. Heresi G.A., Mey J.T., Bartholomew J.R. et al. Plasma metabolomic profile in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm. Circ.* 2020; 10 (1): 2045894019890553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000865/>
209. Madani M.M., Wittine L.M., Auger W.R. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141 (3): 624–630. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.010.
210. Kumbasar U., Aypar E., Karagöz T. et al. Pulmonary thromboendarterectomy in pediatric patients: report of three cases. *Turk. J. Pediatr.* 2018; 60 (5): 604–607. DOI: 10.24953/turkjped.2018.05.023.
211. Verbelen T., Cools B., Fejzic Z. et al. Pulmonary endarterectomy in a 12-year-old boy with multiple comorbidities. *Pulm. Circ.* 2019; 9 (4): 2045894019886249. DOI: 10.1177/2045894019886249