

Эффективность интермиттирующего режима ингаляционного илопроста при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

И.Р.Гайсин¹ ✉, Л.В.Рычкова², А.С.Газимзянова³, Н.И.Максимов¹, С.А.Помосов³, Г.М.Зайсанова³, Н.Б.Николаева³, Е.Г.Широбокова³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 426034, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Филиал № 6 426-го военного госпиталя» Министерства обороны Российской Федерации: 426009, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Халтурина, 2

³ Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клиничко-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики: 426009, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Ленина, 87Б

Резюме

Специфическая лекарственная терапия легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) может играть важную роль у неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической (ХТЭ) легочной гипертензией (ЛГ). Число препаратов, относящихся к ЛАГ-специфической терапии и рекомендованных для лечения ХТЭ ЛГ, ограничено, поэтому является актуальным анализ длительного использования ЛАГ-специфических препаратов при неоперабельной ХТЭ ЛГ. **Целью** работы явилась оценка эффективности и безопасности интермиттирующего режима применения ингаляционного илопроста у пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ. **Материалы и методы.** В открытом рандомизированном контролируемом исследовании включены неоперабельные пациенты с ХТЭ ЛГ ($n = 22$: 63,6 % – женщины; возраст – 48,3 (38,4; 59,5) года; медиана (*Me*) возраста – 25–75 %). ЛГ IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечена у 9,1 % больных, III – у 72,7 %, II – у 18,2 %; дистанция при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) составила 348 (145; 443) м; среднее давление в легочной артерии – 41,8 (29,3; 52,8) мм рт. ст.; плоскость систолической экскурсии трикуспидального кольца (ПСЭТК) – 16,3 (14,5; 18,2) мм; уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида плазмы (NT-proBNP) – 853,8 (562,2; 1 124,2) пг / мл. Через 3–6 мес. после острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) пациенты были рандомизированы 1 : 1 в 2 группы: больные 1-й группы получали стандартную терапию антагонистами витамина К и по показаниям – кислород и диуретические препараты, 2-й – илопрост 5,0 мкг ингаляционно 4 раза в день в течение 2 нед. каждые 3 мес. в течение 2 лет в комбинации со стандартным лечением. Критериями эффективности являлись изменения дистанции при выполнении 6-МШТ, ФК по ВОЗ, эхокардиографические параметры, воспалительные маркеры, время до клинического ухудшения и летальность от всех причин. **Результаты.** Исходно (до начала терапии ЛГ) существенных различий между группами не отмечалось, однако наблюдалось повышение уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов – интерлейкина (IL)-1 β , IL-6, IL-8, интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α . Через 24 мес. у больных, получавших илопрост ($n = 11$), средняя дистанция 6-МШТ увеличилась на 215 м ($p < 0,001$); у пациентов контрольной группы ($n = 11$) – на 137 м ($p < 0,01$), межгрупповая разница составила +78 м ($p = 0,03$). ФК по ВОЗ ЛГ улучшился на 2 класса у 63,6 % больных 2-й группы (илопрост) vs 0 % – у пациентов контрольной группы ($p = 0,028$), на 1 класс – у 36,4 % vs 30 % ($p = 0,091$), остался без изменений – у 0 % vs 70 % ($p = 0,018$) соответственно. При назначении ингаляционного илопроста отмечено увеличение времени до клинического ухудшения ЛГ ($p = 0,0064$). Также отмечены улучшения в сравнительной разнице динамики расчетного систолического давления в легочной артерии (–18,6 мм рт. ст.; $p = 0,0065$), ПСЭТК (+2,4 мм; $p = 0,028$) и NT-proBNP (–256,9 пг / мл; $p < 0,01$). Уровни показателей воспаления существенно снизились у получавших илопрост и остались без изменений – в контрольной группе. Комбинированная терапия ингаляционным илопростом хорошо переносилась больными. В контрольной группе отмечен 1 летальный исход ($p = 0,093$). **Заключение.** При длительной интермиттирующей терапии ингаляционным илопростом у пациентов с ХТЭ ЛГ отмечено улучшение клинического и противовоспалительного статуса и гемодинамических показателей.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ингаляционный илопрост.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 35 от 29.11.12). У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Гайсин И.Р., Рычкова Л.В., Газимзянова А.С., Максимов Н.И., Помосов С.А., Зайсанова Г.М., Николаева Н.Б., Широбокова Е.Г. Эффективность интермиттирующего режима ингаляционного илопроста при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 53–61. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-53-61

Efficacy of intermittent inhaled iloprost in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Ishat R. Gaisin¹ ✉, Liubov V. Rychkova², Alsu S. Gazimzyanova³, Nikolay I. Maksimov¹, Sergey A. Pomosov³, Guzel M. Zaisanova³, Natalya B. Nikolaeva³, Elena G. Shirobokova³

¹ Izhevsk State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kommunarov 281, Izhevsk, 426034, Udmurt Republic, Russia

² Filiation No.6 of the Military Hospital No.426, Ministry of Defense: ul. Khalturina 2, Izhevsk, 426009, Udmurt Republic, Russia

³ Clinical Diagnostic Centre, Healthcare Ministry of Udmurt Republic: ul. Lenina 87B, Izhevsk, 426009, Udmurt Republic, Russia

Abstract

PH (pulmonary hypertension) targeted therapy may play an essential role in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) patients considered inoperable. Given the limited number of PH-targeted drugs approved for CTEPH, reliable long-term data are necessary on the effects of PH-targeted drugs in patients with inoperable CTEPH. We aimed to evaluate the efficacy and safety of intermittent inhaled iloprost in inoperable CTEPH. **Methods.** The open randomized controlled trial included 22 inoperable CTEPH patients (aged (Me (25%; 75%)) 48,3 (38,4; 59,5) years; 63.6% females; 9.1% with WHO functional class (FC) IV, 72.7% with WHO-FC III, 18.2% with WHO-FC II; 6-minute walking test (6-MWT) distance of 348 (145; 443) m; mean pulmonary artery pressure (mPAP) of 41.8 (29.3; 52.8) mmHg; tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) of 16.3 (14.5; 18.2) mm; plasma NT-proBNP of 853.8 (562.2; 1124.2) pg/mL). The patients were enrolled 3 – 6 months after acute pulmonary embolism and were randomized 1:1 to receive either standard therapy with vitamin K antagonists and, if indicated, oxygen and diuretics or inhaled iloprost 5.0 µg / inhalation 4 times a day for 2 weeks every 3 months for 2 years in addition to the standard of care. Efficacy endpoints included changes from baseline in 6-MWT, WHO-FC, echo-parameters, inflammatory markers, time to clinical worsening, and all-cause mortality. **Results.** At baseline (prior to therapy), there were no significant differences between iloprost and control groups. Levels of C-reactive protein and the interleukin (IL)-1b, IL-6, IL-8, γ-IF, and TNF-α cytokines were increased. At month 24, a mean 6-MWT distance increased by 215 m ($p < 0.001$) in the patients receiving inhaled iloprost and by 137 m in the control patients ($p < 0.01$). The control-adjusted difference was +78 m ($p = 0.03$). WHO-FC improved by two classes in 63.6% in iloprost group vs 0% in the control group ($p = 0.028$), by one class in 36.4% vs 30% ($p = 0.091$), and remained the same in 0% vs 70 % ($p = 0.018$), respectively. Inhaled iloprost delayed the time to clinical worsening ($p = 0.0064$). Improvements were noted in control-adjusted changes in ePASP (–18.6 mmHg; $p = 0.0065$), TAPSE (+2.4 mm; $p = 0.028$), and plasma NT-proBNP (–256.9 pg/mL; $p < 0.01$). The levels of inflammation decreased significantly in the iloprost group, while remained unchanged in the control group. Combination therapy with inhaled iloprost was tolerated well. One patient died in the control group ($p = 0.093$). **Conclusion.** Long-term intermittent inhaled iloprost for patients with inoperable CTEPH may improve their clinical status, hemodynamics, and anti-inflammatory status.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, inhaled iloprost.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical review. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Izhevsk State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia (Minutes No.35, November 29, 2012). Each patient gave written informed consent to participate in the study before initiation of any study procedures.

For citation: Gaisin I.R., Rychkova L.V., Gazimzyanova A.S., Maksimov N.I., Pomosov S.A., Zaisanova G.M., Nikolaeva N.B., Shirobokova E.G. Efficacy of intermittent inhaled iloprost in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 53–61 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-53-61

Хроническая тромбоэмболическая (ХТЭ) легочная гипертензия (ЛГ) – болезнь, вызванная персистирующей обструкцией легочных артерий (ЛА) организованными тромбами, приводящей к перераспределению кровотока и вторичному ремоделированию легочного микрососудистого русла [1]. Это позднее (> 3–6 мес.) потенциально фатальное последствие тромбоэмболии крупных ЛА (ТЭЛА) с совокупной частотой 0,1–9,1 % первые 2 года после клинически симптомной ТЭЛА [1–3]. Распространенность ХТЭ ЛГ составляет 3,2 случая на 1 млн, а частота, по разным данным, – 0,9–5,7 на 1 млн населения в год [4–6]. По данным международного регистра ХТЭ ЛГ, у 25,2 % больных в анамнезе нет указаний на перенесенный острый легочный эмболизм, а тромбоз глубоких вен документально подтверждается лишь в 56,1 % случаев [7]. В 39,1 % случаев обнаруживается связь ХТЭ ЛГ с различными тромбофилическими расстройствами (особенно с антифосфолипидным синдромом и высоким уровнем VIII фактора свертывания), в 3,4 % – со спленэктомией [7]. Другими факторами риска и состояниями, предрасполагающими к ХТЭ ЛГ (документированные при диагностике ТЭЛА или в течение 3–6 мес. наблюдения после острой ТЭЛА), признаны следующие:

- большие тромбы в ЛА и признаки предсуществовавшей ХТЭ ЛГ по данным компьютерно-томографической (КТ) ангиопульмонографии;
- эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки ЛГ или дисфункции правого желудочка; вентрикулоатриальные шунты;

- инфицированные хронические внутривенные катетеры или устройства (например, электрокардиостимуляторы);
- не I группа крови;
- гипотиреоз, леченный тиреоидными гормонами;
- рак в анамнезе;
- миелопролиферативные расстройства;
- воспалительные заболевания кишечника и хронический остеомиелит [1, 3, 7].

При установлении диагноза ХТЭ ЛГ предполагается пожизненная антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (АВК) [1, 8] (целевое международное нормализованное отношение – 2,5–3,5) или низкомолекулярными гепаринами [8], или новыми пероральными антикоагулянтами, не являющимися антагонистами витамина К [2].

При операбельной ХТЭ ЛГ терапией выбора является двусторонняя легочная эндартерэктомия (ЛЭЭ) [1, 2, 8]. Возможность ее проведения определяется мультидисциплинарной командой экспертов, в которой должен быть хирург с опытом выполнения ЛЭЭ или прошедший обучение в хирургическом экспертном центре с участием в принятии решения по 15–20 пациентам с ХТЭ ЛГ [1, 2, 8]. Диагноз ХТЭ ЛГ должен быть подтвержден командой специалистов. Также следует оценить хирургическую доступность хронических посттромботических обструкций в главных, долевыми или сегментарных ЛА («хирургическая операбельность») и рассмотреть риски, связанные с коморбидностью

(«медицинская операбельность») [1]. Неоперабельность пациента должна быть подтверждена еще одним мультидисциплинарным консилиумом [8].

Послеоперационная летальность в центрах с большим опытом проведения ЛЭЭ составляет 1,0–4,7 % [8–10]. Благодаря ЛЭЭ ХТЭ ЛГ стала потенциально излечимой формой ЛГ [1, 2, 8]. Большинство больных после ЛЭЭ испытывают существенное облегчение симптомов, у них отмечаются улучшение переносимости физической нагрузки (ФН), качества жизни и едва ли не нормализация показателей гемодинамики [9–11]. Считается, что эффект операции достигается к 3–6-му месяцу послеоперационного периода [8]. Трехлетняя выживаемость у оперированных больных составляет 89 %, у неоперированных – 70 % [12]. Выживаемость пациентов к 10-му году после ЛЭЭ составляет 75–85 % и в дальнейшем существенно не отличается от таковой в популяции [8].

К сожалению, почти 40 % пациентов с ХТЭ ЛГ могут быть неоперабельными по разным причинам, включая сопутствующие болезни, дистальные поражения и неприемлемое соотношение «риск / польза» [1, 7, 8]. Более того, у 10–35 % больных, перенесших ЛЭЭ, отмечается персистирующая или возвратная ЛГ [13].

У больных, признанных неоперабельными, и при клинически выраженной персистирующей / возвратной ЛГ после ЛЭЭ может быть рассмотрена баллонная легочная ангиопластика [1, 2] и рекомендовано проведение таргетной (целевой) медикаментозной терапии риноцигуатом и другими препаратами, одобренными для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [1, 2] (в России это ингаляционный илопрост, зарегистрированный также для лечения ХТЭ ЛГ, и *off-label* – бозентан, мацитантан, амбризентан и силденафил [8]). Эксперты признают необходимым получение данных об эффективности длительной специфической лекарственной терапии больных ХТЭ ЛГ [2].

Целью работы явилась оценка эффективности и безопасности интермиттирующего режима применения ингаляционного илопроста у неоперабельных пациентов с ХТЭ ЛГ.

Материалы и методы

В условиях мультидисциплинарной системы оказания помощи при ЛГ, созданной в Удмуртской Республике [14], в открытое рандомизированное контролируемое исследование включены неоперабельные пациенты с ХТЭ ЛГ ($n = 22$: 14 (63,6 %) женщин, 8 (36,4 %) мужчин; возраст – 48,3 (38,4; 59,5) года). Диагноз установлен согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [8]. Неоперабельность была обусловлена дистальным поражением у 6 (27,3 %) больных либо сопутствующей патологией – у 16 (72,7 %). Последняя была представлена хронической обструктивной болезнью легких в 6 (27,3 %) случаях и бронхиальной астмой средней степени тяжести – 3 (13,6 %) случая, дисфункцией печени – 2 (9,1 %) случая, выраженными стенозами брахиоцефальных артерий – 2 (9,1 %) случая,

антифосфолипидным синдромом – 2 (9,1 %) случая, хронической болезнью печени стадии С IIIA – 1 (4,5 %) случаев.

При диагностике ТЭЛА у пациентов отмечены следующие факторы риска и состояния, предрасполагавшие к ХТЭ ЛГ:

- большие тромбы в ЛА – у 20 (90,9 %);
- признаки предшествовавшей ХТЭ ЛГ по данным КТ-ангиопульмонографии – у 3 (13,6 %);
- ЭхоКГ-признаки ЛГ – у 22 (100 %) и дисфункции правого желудочка – у 6 (27,3 %);
- не I группа крови – у 19 (86,4 %);
- гипотиреоз, леченный тиреоидными гормонами – у 5 (22,7 %);
- рак матки в анамнезе – у 1 (4,5 %);
- хронический миелолейкоз – у 1 (4,5 %).

При включении в исследование ЛГ IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечена у 2 (9,1 %) пациентов [2, 8], III – у 16 (72,7 %), II – у 4 (18,2 %). Дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ), составила 348 (145; 443) м (Me (25 %; 75 %)). Показатели среднего давления в ЛА (DLA_{cp}) составили 41,8 (29,3; 52,8) мм рт. ст.; плоскость систолической экскурсии трикуспидального кольца (ПСЭТК) – 16,3 (14,5; 18,2) мм; уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида плазмы (NT-proBNP) плазмы – 853,8 (562,2; 1 124,2) пг / мл.

Через 3–6 мес. терапевтической антикоагуляции после острой ТЭЛА пациенты были рандомизированы 1 : 1 на получение либо стандартной терапии АВК (международное нормализованное отношение – 2,5–3,5) и по показаниям – кислорода, диуретических препаратов [1, 2, 8], либо – илопроста (Вентавис®, Bayer) 5,0 мкг на 1 ингаляцию 4 раза в день в течение 2 нед. каждые 3 мес. в течение 2 лет в комбинации со стандартным лечением. Первые ингаляции проводились в отделении анестезии и реаниматологии.

Критерии эффективности включали в себя изменение дистанции при выполнении 6-МШТ, ФК по ВОЗ, параметры ЭхоКГ, уровень NT-proBNP, воспалительные маркеры, время до клинического ухудшения и летальность от всех причин.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ *Statistica 10.0*. Для оценки полученных результатов и проведения сравнительного анализа применялись методы описательной статистики, параметрические и непараметрические методы. Качественные характеристики описаны абсолютными величинами и относительными частотами. Для оценки межгрупповых различий по качественным данным применялся критерий χ^2 Пирсона, для внутригрупповых измерений – критерий МакНимара. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Me (25 %; 75 %)). Для установления достоверности различий количественных признаков между пациентами 2 групп применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Две зависимые переменные в одной группе сравнивались с помощью t-критерия Уилкоксона. Различия счи-

тались статистически значимыми при вероятности ошибок $p < 0,05$.

Исследование одобрено Комитетом по биоэтической этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 35 от 29.11.12) и осуществлялось с соблюдением этических норм, прописанных в Хельсинкской декларации.

У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Исходно (до начала терапии ЛГ) существенных различий оцениваемых показателей между группами не отмечено. Уровни С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов – интерлейкина (IL)-1 β , IL-6, IL-8, интерферона- γ (IFN- γ) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) были повышены (см. таблицу).

Через 24 мес. у больных, получавших илопрост ($n = 11$), дистанция при выполнении 6-МШТ увеличилась в среднем на 215 м ($p < 0,001$), у пациентов контрольной группы ($n = 10$) – на 137 м ($p < 0,01$) (межгрупповая разница составила +78 м; $p = 0,03$). ФК ЛГ по ВОЗ улучшился на 2 класса у 63,6 % больных группы илопроста vs 0 % – контрольной ($p = 0,028$), на 1 класс – у 36,4 % vs 30 % ($p = 0,091$), остался без изменений у 0 % vs 70 % ($p = 0,018$) соответственно. При приеме ингаляционного илопроста отмечено увеличение времени до клинического ухудшения ЛГ ($p = 0,0064$). Также наблюдалось улучшение сравнительной разницы динамики расчетного систолического давления в ЛА (–18,6 мм рт. ст.; $p = 0,0065$), ПСЭТК (+2,4 мм; $p = 0,028$) и NT-proBNP (–256,9 пг / мл; $p < 0,01$). Уровни показателей воспаления (СРБ, IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) существенно снизились в группе больных, получавших илопрост, и остались неизменными в контрольной группе. Уровень противовоспалительного IL-4 при применении илопроста повысился (см. таблицу).

Таблица
Динамика сравниваемых показателей в группах пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Table
Changes in the selected parameters in the groups of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Показатель	Группа получавших илопрост		Группа контроля		Межгрупповые различия p	
	исходно	через 2 года	исходно	через 2 года	исходно	через 2 года
	n = 11	n = 11	n = 11	n = 10		
Дистанция 6-МШТ, м	345 (142; 441)	560 (329; 765)***	350 (146; 445)	487 (296; 624)**	> 0,05	< 0,05
ФК по ВОЗ, n (%):						
• I	0	3 (27,3)	0	0	> 0,05	> 0,05
• II	2 (18,2)	8 (72,7)*	2 (18,2)	5 (50)	> 0,05	> 0,05
• III	8 (72,7)	0*	8 (72,7)	5 (50)	> 0,05	< 0,05
• IV	1 (9,1)	0	1 (9,1)	0	> 0,05	> 0,05
рСДЛА, мм рт. ст.	52,3 (38,4; 61,8)	26,7 (20,8; 32,9)**	51,8 (39,1; 61,3)	45,3 (30,2; 53,5)	> 0,05	< 0,01
ПСЭТК, мм	16,2 (14,3; 18,0)	19,3* (16,7; 21,3)	16,3 (14,8; 18,4)	17,0 (15,2; 19,3)	> 0,05	< 0,05
NT-proBNP, пг / мл	856,3 (568,3; 1128,2)	426,6 (245,3; 628,3)**	850,9 (560,4; 1135,3)	683,5 (352,4; 862,8)*	> 0,05	< 0,01
СРБ, мг / дл	2,1 (1,3; 3,2)	0,5 (0; 1,2)*	2,2 (1,7; 3,5)	1,8 (0,5; 2,9)	> 0,05	< 0,05
Провоспалительные цитокины (референсные значения), нг / мл:						
• IFN- γ (0–10)	11,7 (5,3; 24,5)	3,8 (0,01; 10,2)*	10,5 (3,5; 21,3)	8,2 (3,2; 15,2)	> 0,05	> 0,05
• TNF- α (0–6)	6,5 (3,5; 10,8)	3,2 (0,1; 5,6)*	6,7 (3,2; 12,3)	6,1 (2,1; 10,2)	> 0,05	< 0,05
• IL-1 β (50–1 000)	1203,5 (576; 1356)	451,3 (325; 804)**	1129,2 (451; 1283)	876,4 (424; 1041)	> 0,05	< 0,05
• IL-4 (0–13)	0,56 (0,15; 0,94)	4,5 (1,3; 10,2)*	0,45 (0,12; 1,3)	0,78 (0,11; 4,2)	> 0,05	< 0,05
• IL-6 (0–10)	10,8 (8,3; 13,5)	4,1 (0,58; 8,6)*	12,3 (7,8; 14,4)	8,9 (5,6; 12,3)	> 0,05	< 0,05
• IL-8 (0–10)	13,5 (8,2; 19,5)	5,8 (2,2; 9,3)*	12,3 (7,1; 18,9)	8,3 (3,5; 13,8)	> 0,05	> 0,05
Время до клинического ухудшения, месяцы	–	15,3 (7,8; 22,0)	–	7,6 (2,2; 10,5)	–	< 0,01
Летальность, n (%)	–	0	–	1 (9,1)	–	> 0,05

Примечание: ХТЭ ЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; рСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии; ПСЭТК – плоскость систолической экскурсии трикуспидального кольца; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; СРБ – С-реактивный белок; IFN – интерферон; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; IL – интерлейкин; при сравнении с исходными данными: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note: when compared with the baseline values: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

Комбинированная терапия с ингаляциями ило- проста хорошо переносилась больными. У 2 (7,3 %) пациентов наблюдались приливы жара к лицу.

На 20-м месяце наблюдения от острой сердечной недостаточности скончался 1 больной контрольной группы ($p = 0,093$).

Обсуждение

В отсутствие лечения прогноз при ХТЭ ЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ [8]. Десятилетняя выживаемость пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ при ДЛА_{ср.} 31–40 мм рт. ст. составила 50 %, при 41–50 мм рт. ст. – 20 %, при ДЛА_{ср.} > 50 мм рт. ст. – 5 % [15, 16].

Сам гемодинамический критерий ЛГ – ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. в покое при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) на 6-м Всемирном симпозиуме по ЛГ (Ницца, Франция, 2018) экспертной группой под руководством *G. Simonneau* предложено снизить до > 20 мм рт. ст. [17, 18], что вызвало научные дебаты [19, 20]. Однако в связи с новым определением ЛГ неясным становится критерий начала ее лечения, поскольку доказательная база эффективности и безопасности ЛАГ-специфической терапии имеется только у пациентов с ЛГ, диагностированной на основе предыдущего гемодинамического определения, следовательно, эти препараты пока не могут быть назначены при ДЛА_{ср.} 21–24 мм рт. ст. [21].

Диагноз ХТЭ ЛГ чаще устанавливается в возрасте 45–60 лет [8]. По данным национального регистра, средний возраст российских пациентов на момент установления диагноза составляет $45,8 \pm 13,7$ года [8], а по данным международного проспективного регистра ХТЭ ЛГ, средний возраст пациентов – 63 года, распространенность патологии среди женщин и мужчин при этом одинакова [7]. Возраст пациентов (63,6 % – женщины), принимавших участие в данном исследовании, составил $48,3 (38,4; 59,5)$ года.

Ранняя диагностика ХТЭ ЛГ остается сложной задачей в связи с тем, что ее клинические симптомы и признаки неспецифичны или отсутствуют при ранней ХТЭ ЛГ [2]. Среднее время между появлением симптомов и установлением диагноза в экспертных центрах составляет 14 мес. [22]. Начальные клинические симптомы ХТЭ ЛГ могут напоминать таковые при острой ТЭЛА или ЛАГ; при более поздних стадиях отеки и кровохарканье чаще возникают при ХТЭ ЛГ, а синкопы – при ЛАГ [23].

В настоящее время рекомендована рутинная клиническая оценка пациентов через 3–6 мес. после эпизода острой ТЭЛА [1]. Для того чтобы отличить ХТЭ ЛГ от острой или подострой ТЭЛА, диагностика ХТЭ ЛГ базируется на данных, полученных после как минимум 3 мес. эффективной антикоагуляции [1, 2]. Пациентов с клиническими симптомами и несоответствующими кровотоку дефектами перфузии, персистирующими при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких через 3 мес. после острой ТЭЛА, рекомендовано направлять в экспертный центр ЛГ / ХТЭ ЛГ после учета факторов риска ХТЭ ЛГ, ре-

зультатов ЭхоКГ, анализа уровня натрийуретических пептидов и / или кардиопульмонального нагрузочного теста (класс рекомендаций – I) [1]. Проведение дальнейшей диагностической оценки должно рассматриваться у пациентов с персистирующей или впервые возникшей одышкой / ограничениями ФН после ТЭЛА (класс рекомендаций – IIА) или может быть рассмотрено у бессимптомных пациентов с факторами риска ХТЭ ЛГ (класс рекомендаций – IIВ) [1]. В экспертном центре для диагностики ХТЭ ЛГ необходимо провести легочные функциональные тесты с оценкой газового состава артериальной крови, сцинтиграфию вентиляции / перфузии, КТ, КТ-ангиопульмонографию, КПОС [1, 2, 8].

У некоторых пациентов, несмотря на наличие симптомов ЛГ, могут наблюдаться нормальные показатели легочной гемодинамики в покое [1, 2]. После исключения всех возможных причин ограничения ФН у таких пациентов устанавливается диагноз хроническая тромбэмболическая болезнь (ХТЭБ) [1]. Выявление показаний к ЛЭЭ при ХТЭБ также должно проводиться в центре ХТЭ ЛГ [1]. Из 1 019 пациентов, поступивших в референсный центр Великобритании для ЛЭЭ, у 42 не выявлялась ЛГ покоя, но наблюдалось функциональное улучшение после операции [24].

Прекапиллярный характер ЛГ и поражение микрососудистого русла легких при ХТЭ ЛГ послужили обоснованием для применения при ХТЭ ЛГ препаратов, разрешенных для лечения ЛАГ [1, 2, 8]. Таргетная терапия ХТЭ ЛГ показана технически неоперабельным пациентам при наличии неприемлемого соотношения «хирургический риск / польза» при персистирующей / возвратной ЛГ после ЛЭЭ [1, 2], а также больным, отказавшимся от оперативного лечения [8]. В настоящее время единственным ЛАГ-специфическим препаратом, разрешенным для лечения ХТЭ ЛГ, является риоцигуат [1] – оральным стимулятором растворимой гуанилатциклазы. По данным проспективного рандомизированного исследования, у пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / возвратной ЛГ после ЛЭЭ ($n = 261$) при лечении риоцигуатом существенно увеличилась дистанция при выполнении 6-МШТ и снизился показатель легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) [25]. В такой же когорте ($n = 157$) показаны позитивные гемодинамические эффекты при использовании двойного антагониста рецепторов эндотелина бозентана, но не повышение переносимости ФН [26]. При использовании другого двойного антагониста эндотелина – мацитентана – у пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ отмечено существенное снижение ЛСС и увеличение дистанции 6-МШТ [27]. В настоящее время исследуется эффективность и безопасность применения риоцигуата как предварительной терапии перед ЛЭЭ (национальное клиническое исследование NCT 03273257) и в сравнении с баллонной ангиопластикой легких (NCT 02634203) [1].

Эффекты таргетных препаратов при клиническом ухудшении у пациентов с ХТЭ ЛГ в целом не выяснены, отсутствуют также данные по медикаментозному лечению технически операбельных пациентов при за-

прещущей ЛЭЭ коморбидности и лиц, отказавшихся от этого хирургического лечения [1]. Пациентам с ХТЭ ЛГ и тяжелыми гемодинамическими нарушениями предлагалась *off-label* комбинация ЛАГ-специфических препаратов, но для анализа доступны лишь ограниченные проспективные данные [27].

Медикаментозная терапия не показана пациентам с наличием клинических симптомов ЛГ после острой ТЭЛА с документированными посттромботическими обструкциями ЛА, но без ЛГ при КПОС (ХТЭБ) [1].

Согласно российским клиническим рекомендациям по ХТЭ ЛГ, препаратом первого выбора для лечения неоперабельной или персистирующей / возвратной ХТЭ ЛГ также является риоцигуат. Ингаляционный илопрост рекомендован в виде моно- и комбинированной терапии как препарат 2-й линии; антагонисты рецепторов эндотелина и ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа силденафил рассматриваются в России *off-label* в качестве лекарственных препаратов 3-й линии [8].

По завершении данного исследования пациенты с ХТЭ ЛГ получали риоцигуат ($n = 2$), силденафил ($n = 3$) и мацитантан ($n = 1$). По результатам анализа регистра данных 15 экспертных центров России, из пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ ($n = 130$) ЛАГ-специфическую терапию получали 63 %.

В условиях частого применения стартовой комбинированной терапии у 75 % больных (40 % получали комбинацию риоцигуата и илопроста, 33 % – илопрост и силденафил, 20 % – бозентан и силденафил, 7 % – бозентан и илопрост) 5-летняя выживаемость составила 93 % [28]. Начальная комбинированная терапия или быстрая последовательная комбинированная терапия уже рассматриваются как стандарт лечения для существенной доли пациентов с умеренно тяжелыми и тяжелыми формами ЛАГ [29].

Илопрост – химически стабильный аналог простациклина – единственный простаноид, зарегистрированный в Российской Федерации, рекомендован для лечения среднетяжелой и тяжелой ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭ ЛГ [8]. Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной гемодинамики [8]. Эффективность, безопасность и переносимость ингаляций илопроста оценивались по результатам рандомизированного исследования AIR (*Aerosolized Iloprost Randomized*). При этом ежедневные повторные ингаляции илопроста (6–9 раз по 2,5–5 мкг на 1 ингаляцию) сравнивались с ингаляциями плацебо у больных тяжелой ЛАГ и ХТЭ ЛГ III и IV ФК по ВОЗ в течение 12 нед. [30]. По данным исследования показано повышение толерантности к ФН, уменьшение симптомов ЛГ, снижение ЛСС и числа клинических событий в группе больных, получавших ингаляции илопроста [30]. По данным другого исследования применения ингаляционного илопроста у пациентов с ЛАГ (у 94 % отмечена ЛГ III ФК по ВОЗ), длительно получавших монотерапию бозентаном, продемонстрировано повышение переносимости ФН, улучшение ФК, достижение комплексного клинического результата, увеличение времени до клинического ухудшения, снижение

ДЛА_{ср.} и ЛСС у больных, дополнительно получавших в течение 12 нед. ингаляции илопроста [31]. Отмечена хорошая переносимость ингаляционного илопроста, наиболее частыми побочными эффектами являлись приливы и боли в нижней челюсти [30, 31]. Ингаляционный илопрост рекомендуется также для применения в раннем послеоперационном периоде после ЛЭЭ – при сохранении ЛГ (ЛСС > 500 дин / с / см⁻⁵) по 2 мл (1 ампула 10 мкг) каждые 2–3 ч через контур искусственной вентиляции легких до 9 ингаляций в сутки [8]. Постоянные внутривенные инфузии илопроста оказались такими же эффективными у больных ЛАГ и ХТЭ ЛГ малых групп, как и инфузии другого простаноида – эпопростенола [32]. Эффекты орального илопроста при ЛГ не оценивались [2].

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) могут назначаться больным ХТЭ ЛГ в редких случаях при положительном результате вазореактивного теста по данным КПОС [8]. Препаратами выбора являются дигидропиридиновые БКК или дилтиазем (при склонности к тахикардии). Однако эффективность БКК в высоких дозах при ХТЭ ЛГ не доказана [8].

Заключение

Установлено, что при длительной интермиттирующей терапии ингаляционным илопростом улучшаются клиническое состояние, гемодинамические показатели и противовоспалительный статус пациентов с ХТЭ ЛГ, однако для подтверждения практического значения полученных данных при неоперабельной ХТЭ ЛГ требуются доказательства, подтвержденные результатами масштабных клинических исследований.

Литература

1. 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. Respir. J.* 2019; 54 (3): 1901647. DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
2. Galie N., Humbert M., Vachiery 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 (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
3. Lang I.M., Pesavento R., Bonderman D., Yuan J.X.J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (2): 462–468. DOI: 10.1183/09031936.00049312.
4. Escribano-Subias P., Blanco I., Lopez-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.
5. Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (4): 985–990. DOI: 10.1183/09031936.00201612.
6. Kramm T., Wilkens H., Fuge J. et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin. Res. Cardiol.* 2018; 107 (7): 548–553. DOI: 10.1007/s00392-018-1215-5.
7. 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.
8. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив*. 2016; 88 (10): 63–73. DOI: 10.17116/terarkh201688663-73.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Jenkins D., Mayer E., Screaton N., Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 32–39. DOI: 10.1183/09059180.00009211.
 12. 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.
 13. Kim N.H., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the evolving treatment landscape. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (136): 173–177. DOI: 10.1183/16000617.00001515.
 14. Гайсин И.П., Рычкова Л.В., Газимзянова А.С. и др. Эффективность мультидисциплинарной системы оказания помощи при легочной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16 (1): 82–90. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-82-90.
 15. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Hoeper M.M., Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1900038. DOI: 10.1183/13993003.00038-2019.
 19. Gibbs J.S.R., Torbicki A. Proposed new pulmonary hypertension definition: is 4 mm(Hg) worth re-writing medical textbooks? *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1900197. DOI: 10.1183/13993003.00197-2019.
 20. Kovacs G., Olschewski H. Debating the new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: much ado about nothing? *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (2): 1901278. DOI: 10.1183/13993003.01278-2019.
 21. Rosenkranz S., Diller G.P., Dumitrescu D. et al. [Hemodynamic definition of pulmonary hypertension: commentary on the proposed change by the 6th World symposium on pulmonary hypertension]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019; 144 (19): 1367–1372. DOI: 10.1055/a-0918-3772 (in German).
 22. Pepke-Zaba J., Hoeper M.M., Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 8–9. DOI: 10.1183/09031936.00181212.
 23. Lang I.M., Simonneau G., Pepke-Zaba J.W. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н. и др. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным российского регистра. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (9): 77–87. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000343.
 29. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Гайсин И.П. Комбинированная терапия – новый стандарт лечения легочной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (3): 72–80. DOI: 10.26442/terarkh201890372-80.
 30. Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (5): 322–329. DOI: 10.1056/nejmoa020204.
 31. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–1263. DOI: 10.1164/rccm.200603-358oc.
 32. Higenbottam T., Butt A.Y., McMahon A. et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart*. 1998; 80 (2): 151–155. DOI: 10.1136/hrt.80.2.151.

Поступила: 16.01.20
Принята к печати: 04.12.20

References

1. 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. Respir. J.* 2019; 54 (3): 1901647. DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
2. Galie N., Humbert M., Vachiery 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 (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
3. Lang I.M., Pesavento R., Bonderman D., Yuan J.X.J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (2): 462–468. DOI: 10.1183/09031936.00049312.
4. Escribano-Subias P., Blanco I., Lopez-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.
5. Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (4): 985–990. DOI: 10.1183/09031936.00201612.
6. Kramm T., Wilkens H., Fuge J. et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin. Res. Cardiol.* 2018; 107 (7): 548–553. DOI: 10.1007/s00392-018-1215-5.
7. 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.
8. Chazova I.E., Martynuk T.V. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2)]. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (10): 63–73. DOI: 10.17116/terarkh201688663-73 (in Russian).
9. 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.
10. 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.athoracsurg.2012.04.004.
 11. Jenkins D., Mayer E., Screaton N., Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 32–39. DOI: 10.1183/09059180.00009211.
 12. 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.
 13. Kim N.H., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the evolving treatment landscape. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (136): 173–177. DOI: 10.1183/16000617.00001515.
 14. Gaisin I.R., Richkova L.V., Gazimzyanova A.S. et al. [Efficacy of multidisciplinary management of pulmonary hypertension]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2017; 16 (1): 82–90. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-82-90 (in Russian).
 15. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Hoeper M.M., Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1900038. DOI: 10.1183/13993003.00038-2019.
 19. Gibbs J.S.R., Torbicki A. Proposed new pulmonary hypertension definition: is 4 mm(Hg) worth re-writing medical textbooks? *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1900197. DOI: 10.1183/13993003.00197-2019.
 20. Kovacs G., Olschewski H. Debating the new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: much ado about nothing? *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (2): 1901278. DOI: 10.1183/13993003.01278-2019.
 21. Rosenkranz S., Diller G.P., Dumitrescu D. et al. [Hemodynamic definition of pulmonary hypertension: commentary on the proposed change by the 6th World symposium on pulmonary hypertension]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019; 144 (19): 1367–1372. DOI: 10.1055/a-0918-3772 (in German).
 22. Pepke-Zaba J., Hoeper M.M., Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 8–9. DOI: 10.1183/09031936.00181212.
 23. Lang I.M., Simonneau G., Pepke-Zaba J.W. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Chazova I.E., Valieva Z.S., Nakonechnikov S.N. et al. [Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019; 91 (9): 77–87. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000343 (in Russian).
 29. Avdeev S.N., Tsareva N.A., Gaisin I.R. [Combination therapy is a new standard for treatment of pulmonary arterial hypertension]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018; 90 (3): 72–80. DOI: 10.26442/terarkh201890372-80 (in Russian).
 30. Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (5): 322–329. DOI: 10.1056/nejmoa020204.
 31. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–1263. DOI: 10.1164/rccm.200603-358oc.
 32. Higenbottam T., Butt A.Y., McMahon A. et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart.* 1998; 80 (2): 151–155. DOI: 10.1136/hrt.80.2.151.

Received: January 16, 2020

Accepted for publication: December 04, 2020

Информация об авторах / Author Information

Гайсин Ильшат Равилевич – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3412) 68-04-56, e-mail: igaisin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3920-8234>)

Ishat R. Gaisin, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy with Courses in Cardiology and Functional Diagnostics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Izhevsk State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3412) 68-04-56, e-mail: igaisin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3920-8234>)

Рычкова Любовь Вячеславовна – врач-кардиолог терапевтического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Филиал № 6 426-го военного госпиталя» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (3412) 68-37-77; e-mail: rychkovalubov@yandex.ru

Liubov V. Rychkova, Cardiologist, Therapy Department, Filiation No.6 of the Military Hospital No.426, Ministry of Defense; tel.: (3412) 68-37-77; e-mail: rychkovalubov@yandex.ru

Газимзянова Алсу Саматовна – врач-ревматолог отделения пороков сердца специализированной поликлиники Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» тел.: (912) 758-87-02; e-mail: gazim-alsu@yandex.ru

Alsu S. Gazimzyanova, Rheumatologist, Department of Heart Defects, Specialized Polyclinic, Clinical Diagnostic Centre, Healthcare Ministry of Udmurt Republic; tel.: (912) 758-87-02; e-mail: gazim-alsu@yandex.ru

Максимов Николай Иванович – д. м. н., заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3412) 68-53-65; e-mail: maxni@list.ru

Nikolay I. Maksimov, Doctor of Medicine, Head of the Department of Hospital Therapy with Courses of Cardiology and Functional Diagnostics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Izhevsk State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3412) 68-53-65; e-mail: maxni@list.ru

Помосов Сергей Алексеевич – заведующий кардиологическим отделением № 1 Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клиничко-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; тел.: (3412) 64-94-01; e-mail: elksergio@yandex.ru

Sergey A. Pomosov, Head of Cardiology Department No.1, Clinical Diagnostic Centre, Healthcare Ministry of Udmurt Republic; tel.: (3412) 64-94-01; e-mail: elksergio@yandex.ru

Зайсанова Гузель Мансафовна – врач-кардиолог кардиологического отделения №1 Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клиничко-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; тел.: (3412) 64-94-01; e-mail: forgm@mail.ru

Guzel M. Zaisanova, Cardiologist, Cardiology Department No.1, Clinical Diagnostic Centre, Healthcare Ministry of Udmurt Republic; tel.: (3412) 64-94-01; e-mail: forgm@mail.ru

Николаева Наталья Борисовна – к. м. н., врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клиничко-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; тел.: (3412) 37-49-58; e-mail: natanika19050@gmail.com

Natalya B. Nikolaeva, Candidate of Medicine, Ultrasound Doctor, Department of Ultrasound Diagnostics, Clinical Diagnostic Centre, Healthcare Ministry of Udmurt Republic; tel.: (3412) 37-49-58; e-mail: natanika19050@gmail.com

Широбокова Елена Геннадьевна – заведующая отделом клинической фармакологии и фармации Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клиничко-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; тел.: (3412) 37-43-90; e-mail: klinfarmak@mail.ru

Elena G. Shirobokova, Head of Department of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Clinical Diagnostic Centre, Healthcare Ministry of Udmurt Republic; tel.: (3412) 37-43-90; e-mail: klinfarmak@mail.ru

Участие авторов

Гайсин И.Р. – разработка концепции и дизайна работы (80 %), интерпретация полученных данных (20 %), написание статьи (50 %), редактирование статьи (80 %)

Рычкова Л.В. – разработка концепции и дизайна работы (20 %), сбор (30 %) и анализ данных (100 %), интерпретация полученных данных (60 %), написание статьи (50 %)

Газимзянова А.С. – сбор данных (30 %), интерпретация полученных данных (20 %)

Максимов Н.И. – редактирование текста (20 %)

Помосов С.А. – сбор данных (10 %)

Зайсанова Г.М. – сбор данных (10 %)

Николаева Н.Б. – сбор данных (10 %)

Широбокова Е.Г. – сбор данных (10 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Gaisin I.R. – development of the concept and design of the work (80%), interpretation of the obtained data (20%), writing an article (50%), editing the article (80%)

Rychkova L.V. – development of the concept and design of the work (20%), collection (30%) and analysis of data (100%), interpretation of the received data (60%), writing an article (50%)

Gazimzyanova A.S. – data collection (30%), interpretation of the received data (20%)

Maksimov N.I. – text editing (20%)

Pomosov S.A. – data collection (10%)

Zaisanova G.M. – data collection (10%)

Nikolaeva N.B. – data collection (10%)

Shirobokova E.G. – data collection (10%)

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.