

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

ВАЛИЕВА ЗАРИНА СОЛТАНОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ И РАЗРАБОТКА  
НОВЫХ АЛГОРИТМОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С  
НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

3.1.20 – Кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук

Мартынюк Тамила Витальевна

Москва – 2024 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: определение,.....	15
место в классификации .....	15
1.2 Эпидемиология, прогноз .....	16
1.3 Основы патогенеза .....	18
1.4 Факторы риска развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии .....	22
1.5 Диагностика хронической тромбоэмболической легочной гипертензии .....	28
1.6 Оценка риска прогрессирования заболевания и смертности пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.....	38
1.7 Влияние новой коронавирусной инфекции на течение.....	44
хронической тромбоэмболической легочной гипертензии .....	44
1.8 Мультиmodalный подход к лечению пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.....	51
1.8.1 Место различных видов антикоагулянтной терапии в лечении пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.....	51
1.8.2 Оценка операбельности. Характеристика технически операбельных больных.....	57
1.8.3 Возможности применения специфической терапии в период предоперационной подготовки .....	60
1.8.4 Специфическая терапия: обоснование, доказательная база у больных с неоперабельной и резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией .....	63
1.9 Неоперабельная форма хронической тромбоэмболической легочной гипертензии с дистальным поражением сосудистого русла и идиопатическая легочная гипертензия: сходства и различия .....	71
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	74
2.1 Дизайн исследования .....	74
2.2 Методы исследования .....	80
2.3 Статистическая обработка результатов .....	87

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	89
3.1 Характеристика клинического и гемодинамического статуса операбельных и неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при верификации диагноза .....	89
3.2 Комплексный анализ показателей клинико-функционального и гемодинамического статуса пациентов с технически неоперабельной и резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией .....	105
3.3 Особенности клинико-функционального и гемодинамического статуса у пациентов с технически неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в сравнении с группой идиопатической легочной гипертензией .....	112
3.3.1 Разработка скринингового опросника для ранней диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и идиопатической легочной гипертензии .....	127
3.4 Оценка эффективности различных видов специфической терапии в период предоперационной подготовки технически операбельных больных .....	132
3.5 Изучение эффективности различных режимов специфической терапии у неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией .....	149
3.6 Оценка выживаемости больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от статуса операбельности .....	179
3.7 Клиническое течение хронической тромбоэмболической легочной гипертензией у пациентов после перенесенной .....	184
новой коронавирусной инфекции .....	184
3.7.1 Разработка прогностической модели в период пандемии новой коронавирусной инфекции для выявления пациентов высокого риска прогрессирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии .	188
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	190
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	222
ВЫВОДЫ .....	229
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	231
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	233
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	235

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность исследования**

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – редкая жизнеугрожающая форма легочной гипертензии (ЛГ) с морфологическим субстратом в виде тромботического поражения легочных артерий эластического типа, что определяет потенциальную операбельность больных с возможностью полного регресса заболевания.

Своевременная постановка диагноза ХТЭЛГ затруднительна, так как у 50–60% больных патология развивается при отсутствии предшествующего эпизода острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Сложности ранней диагностики также связаны с малой выраженностью и неспецифичностью клинических проявлений на начальных стадиях заболевания. Средняя продолжительность времени от возникновения первых симптомов ХТЭЛГ до момента установления диагноза в экспертных центрах составляет около 14 мес. [235]. По данным Российского регистра, диагноз ХТЭЛГ у пациентов устанавливается спустя 12,8 [2,5;43,2] мес. после дебюта симптомов [362]. При этом 77% из них имеют функциональный класс (ФК) III/IV (ВОЗ).

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких (ВПСЛ) в алгоритме диагностики ХТЭЛГ рассматривается в качестве скринингового метода, позволяющего выявить дефекты перфузии при отсутствии вентиляционных нарушений с высокой чувствительностью и специфичностью [161]. При отсутствии данных ВПСЛ, диагноз ХТЭЛГ устанавливается только у 43% пациентов, согласно данным международного регистра. В результате у некоторых пациентов с предположительным диагнозом легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) имелась ХТЭЛГ, не выявленная по данным компьютерной томографии (КТ) вследствие недостаточной чувствительности метода в обнаружении патологии. В связи с этим важным является ранняя верификация неоперабельной формы ХТЭЛГ для своевременного назначения специфической терапии и улучшения выживаемости пациентов.

Дистальный тип ХТЭЛГ по морфологическим и гистологическим изменениям схож с идиопатической лёгочной гипертензией (ИЛГ). Морфологическими субстратами ХТЭЛГ так же, как и ИЛГ являются генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование мелких легочных артерий и артериол, что влечет за собой прогрессивное повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА).

С начала XXI в. «золотым стандартом» лечения ХТЭЛГ является операция легочной тромбэндартерэктомии (ЛЭЭ). Решение об операбельности больного принимается мультидисциплинарной командой на основании анализа гемодинамических показателей, доступности поражений легочных артерий, сопутствующих заболеваний/состояний. При этом проводится тщательный анализ результатов ВПСЛ, КТ с ангиопульмонографией (АПГ), катетеризации правых отделов сердца (КПОС) с селективной АПГ.

Статус неоперабельности пациента должен быть подтвержден как минимум двумя независимыми экспертными центрами. По зарубежным данным, около 60% пациентов к моменту верификации диагноза являются технически неоперабельными [65]. После успешной операции ЛЭЭ у большинства больных, по данным российских и зарубежных исследований, возможно достигнуть нормализации давления в легочной артерии [215, 354, 366]. Однако по данным Европейского регистра, у 10-40% пациентов сохраняется резидуальная ЛГ [235].

Пациенты с ХТЭЛГ относятся к категории повышенного риска осложнений при заражении SARS-CoV-2. Высказывалось предположение, что COVID-19 при наличии правожелудочковой недостаточности может привести к увеличению смертности у пациентов с ЛГ [195]. Зарубежные данные указывают на низкую заболеваемость COVID-19 и летальность в случае заражения пациентов с ЛГ. В доступной зарубежной и российской литературе удается обнаружить лишь описание небольших серий клинических случаев.

В настоящее время для пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ и резидуальной ЛГ после ЛЭЭ, разработана эффективная медикаментозная терапия. Препаратом выбора является риоцигуат, который улучшает гемодинамические параметры, оказывает положительное влияние на функциональный статус больных. Риоцигуат – единственный представитель класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), который одобрен для лечения пациентов как с ЛАГ, так и с неоперабельной/резидуальной формах ХТЭЛГ [101]. Риоцигуат обладает двойным механизмом действия: напрямую стимулирует и повышает биосинтез рГЦ независимо от концентрации оксида азота (NO), а также увеличивает чувствительность рГЦ к NO даже в условиях низких концентраций эндогенного NO. Цели успешного лечения достигаются только в том случае, если правильный диагноз установлен на ранних стадиях заболевания. 2-х летняя выживаемость по данным исследования PATENT-2 достигла 93%. При технической возможности пациентам с ХТЭЛГ проводится эндоваскулярное лечение – баллонная ангиопластика легочных артерий (БАП ЛА) [334]. У пациентов с отсутствием технической возможности проведения эндоваскулярного лечения рассматривается специфическая терапия. Требуют продолжения изучения аспекты консервативной терапии не только у технически неоперабельных больных, но и пациентов с резидуальной ХТЭЛГ, а также операбельных пациентов с высоким периоперационным риском.

Таким образом, изучение диагностических подходов, направленных на оценку статуса операбельности, тяжести и прогноза пациентов ХТЭЛГ, а также разработка алгоритмов лекарственной терапии является актуальной как с научной, так и практической точки зрения.

**Цель:** установить роль различных методов диагностики в оценке тяжести неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ и особенностей клинического течения заболевания, изучить влияние современной специфической терапии на клинико-функциональный и гемодинамический статус, прогноз пациентов с различными клиническими вариантами неоперабельных форм заболевания.

Для достижения поставленной цели определены следующие **задачи**:

1. Изучить особенности клинического и гемодинамического статуса при верификации диагноза у неоперабельных больных ХТЭЛГ в сравнении с операбельными пациентами.
2. Провести комплексный анализ показателей клинико-функционального и гемодинамического статуса пациентов с впервые выявленной технически неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ после хирургического лечения.
3. Проанализировать особенности клинико-функционального и гемодинамического статуса технически неоперабельной ХТЭЛГ в сравнении с группой ИЛГ.
4. Оценить эффективность специфической терапии в период предоперационной подготовки операбельных больных и в ходе динамического наблюдения после легочной эндартерэктомии.
5. Изучить эффективность различных стратегий специфической терапии у неоперабельных пациентов.
6. Оценить выживаемость больных с ХТЭЛГ после верификации диагноза в зависимости от статуса операбельности.
7. Оценить влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на клиническое течение ХТЭЛГ у неоперабельных пациентов в течение одного года наблюдения.

### **Научная новизна**

1. Впервые представлены демографические характеристики, изучены особенности клинического течения и исходов у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в российской практике.
2. Впервые в РФ показано, что предоперационная подготовка операбельных пациентов с ФК III-IV, явлениями ХСН способствует улучшению клинико-

функционального и гемодинамического статуса к моменту проведения ЛЭЭ, однако не влияет на выживаемость этой категории пациентов.

3. У пациентов с нормализацией ДЛА после ЛЭЭ при начальной оценке отмечаются оптимальная приверженность к антикоагулянтной терапии, с более частым назначением НМГ и установкой кава-фильтра в анамнезе.
4. Впервые в ходе сравнительного анализа пациентов с дистальным типом ХТЭЛГ и ИЛГ выявлено, что пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ старше, преимущественно мужского пола, в более тяжелом ФК и с большим количеством сопутствующей патологии; пациенты с ИЛГ характеризовались более выраженными нарушениями гемодинамики.
5. Впервые показано, что пациенты с резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ не отличаются по ключевым характеристикам клинико-функционального и гемодинамического статуса от пациентов с дистальным типом ХТЭЛГ.
6. В результате оценки результатов лечения у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ впервые показано, что назначение стартовой комбинированной ЛАГ-специфической терапии следует рассмотреть при наличии ФК III-IV, СДЛА  $\geq 90$  мм рт.ст., выпота в перикарде, дилатации НПВ, недостаточности ТК 3-4 степени и  $< 3$  факторов риска посткапиллярной ЛГ (ГБ, ИБС, ожирение, СД, фибрилляция предсердий); стартовой ЛАГ-специфической монотерапии - при ФК II-III, СДЛА  $< 90$  мм рт.ст., недостаточности ТК 2-3 степени,  $< 3$  факторов риска посткапиллярной ЛГ (ГБ, ИБС, ожирение, СД, фибрилляция предсердий); при наличии  $\geq 3$  факторов риска посткапиллярной ЛГ (ГБ, ИБС, ожирение, СД, фибрилляция предсердий) независимо от ФК следует рекомендовать поддерживающую терапию.
7. Впервые показана сопоставимая выживаемость операбельных и неоперабельных пациентов.
8. Впервые у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ выявлены такие предикторы клинического ответа на специфическую терапию, как отсутствие ХСН, обеднения легочного рисунка по данным рентгенографии органов грудной клетки, недостаточность легочного клапана 0-I степени.

9. Впервые показано, что, перенесенная новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, не приводит к прогрессированию основного заболевания и повышению смертности.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В ходе работы разработан и валидирован опросник, основанный на первичных данных, для ранней диагностики ХТЭЛГ/ИЛГ.

Выявлены предикторы как неблагоприятного прогноза, так и клинического ответа на специфическую терапию у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ.

Предложен алгоритм назначения ЛАГ-специфической терапии в рамках предоперационной подготовки у операбельных пациентов с ХТЭЛГ.

Создан алгоритм назначения ЛАГ-специфической терапии у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от ФК, явлений ХСН, факторов риска развития посткапиллярной ЛГ.

Определены различия между операбельными пациентами с полным регрессом ЛГ и резидуальной ЛГ после ЛЭЭ; уточнены предикторы нормализации ДЛА после операции ЛЭЭ.

Во время пандемии COVID-19 разработан опросник и прогностическая модель, которая позволяет выявить высокий риск прогрессирования основного заболевания и необходимость в немедленном обращении за медицинской помощью в условиях пандемии.

Результаты работы способствуют улучшению ранней диагностике больных ХТЭЛГ.

## **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Состоит из проспективного наблюдения за пациентами с ХТЭЛГ, и включало в себя оценку эффективности различных стратегий терапии, а также проведения сравнительного анализа с пациентами ИЛГ и резидуальной ХТЭЛГ. Методология диссертационного исследования построена согласно принципу последовательного применения метода научного познания. Это включало – формулирование проблемы с последующим обзором литературы и обоснованием актуальности работы. В работе использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, отвечающие поставленной цели и задачам исследования и соответствуют современному методическому уровню обследования кардиологических пациентов. Достоверность полученных результатов подтверждена современными методами математической статистики.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Группа неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ старше операбельной группы в среднем на 4 года и представлена преимущественно женщинами в постменопаузальном периоде (61,4%). По гемодинамическому статусу на момент верификации диагноза достоверных различий между пациентами с неоперабельной и операбельной ХТЭЛГ не выявлено при сопоставимом ФК и средней дистанции в Т6МХ.
2. 5-летняя выживаемость неоперабельных и операбельных пациентов с ХТЭЛГ достоверно не различалась и составила 91,1% и 94,4% соответственно.
3. Основными неблагоприятными прогностическими факторами при ХТЭЛГ

являются женский пол, наличие тромбов в правых камерах сердца, уровень Д-димера более 0,5 мкг/мл.

4. Медиана возраста пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в дебюте заболевания и на момент верификации диагноза составила 52,4 и 55,3 года соответственно, что достоверно превышало показатели в группе ИЛГ (34,9 и 38,6 лет), среди последних отчетливо преобладали женщины (87,5%).

5. Среди пациентов с ХТЭЛГ преобладали пациенты в III/IV ФК (82,8%) против 64,2% в группе ИЛГ. По гемодинамическому статусу более высокие значения срДЛА и ЛСС регистрировались у пациентов с ИЛГ (57,1 против 50,4 мм рт.ст. и 1228,8 против 1035,0 дин×сек/см<sup>-5</sup> соответственно)

6. Разработан скрининговый опросник с применением первичных данных для направления в экспертные центры по проблеме ЛГ.

7. При анализе схем специфической терапии выявлено, что 64,4% неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ назначалась монотерапия, 11,8% пациентов получали стартовую комбинированную терапию.

8. У неоперабельных пациентов ХТЭЛГ на фоне специфической и антикоагулянтной терапии, после перенесенной новой коронавирусной инфекции, не отмечается прогрессирования заболевания, новых эпизодов тромбоэмболии не было, эскалация ЛАГ-специфической терапии не потребовалось; летальных исходов не зарегистрировано.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности диссертационной работы определяется достаточным объемом и репрезентативностью выборки больных с различными вариантами ЛГ, применением принципов и методов доказательной медицины, достаточно высокой информативностью современных методов обследования. Для статистического анализа были использованы различные методы статистической обработки, в зависимости от поставленных задач. Сформулированные выводы и практические

рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании Учёного Совета НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 7/410 от 26 сентября 2023 года).

Результаты исследования и основные положения диссертации были доложены на российских и международных научных, научно-практических конференциях и конгрессах в виде устных и постерных докладов: конгресс европейского кардиологического общества 2019 г. (Париж, Франция), 2021г. (онлайн); конгресс европейского общества по гипертонии 2019г. (Милан, Италия); XV Всероссийский конгресс "Артериальная гипертония - 2019" (2019 г., Москва); VII Евразийский конгресс кардиологов (2019г., Ташкент, Узбекистан); Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше!» и 60-я сессия, посвященные 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (2020 г., Москва); VIII Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия – 2020» (2020 г., онлайн); XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония – 2020» (2020 г., онлайн); Международная конференция по ХТЭЛГ 2021 г. (онлайн); Российский национальный конгресс кардиологов (2021 г., Санкт-Петербург); Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2021» и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (2021 г., Москва); IX Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия 2021» (2021 г., онлайн); Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы практической неврологии», посвященная памяти профессора Виталия Борисовича Ласкова (2022 г., Курск); X Всероссийский юбилейный конгресс «Легочная гипертензия – 2022» (2022 г., онлайн); Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2022» и 62-й сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (2022 г., Москва); XVIII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19» (2022 г., онлайн); IV Всероссийская конференция «Кардиопульмонология 2022» (2022 г., онлайн); Ежегодная Всероссийская научно-

практическая конференция «Кардиология на марше 2023» и 63-й сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (2023 г., Москва), Международная конференция по ХТЭЛГ (2023 г., онлайн).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 10 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, 2 статьи опубликованы в журналах, включенных в международные базы научного цитирования Scopus.

### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в педагогическую деятельность кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Автор принимала участие во всех этапах выполненного исследования. Автор лично проводила отбор пациентов, принимала участие в предоперационной подготовке, проводила обследование пациентов в послеоперационном периоде. Автор лично проводила пациентам эргоспирометрию. Автором самостоятельно выбрано направление исследования, определены цели и задачи, проанализирована литература по теме диссертации. Самостоятельно сформирована база данных, проведен анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных пациентов, включенных в диссертационное исследование, выполнена статистическая обработка, научное обоснование и анализ полученных результатов. Автору принадлежит ведущая роль в написании статей, выступлении на всероссийских и международных конгрессах по теме диссертационной работы.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация написана по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы описания собственных результатов, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы. Работа изложена на 274 страницах печатного текста, иллюстрирована 56 таблицами, 33 рисунками, 2 клиническими примерами. Список литературы включает 366 источников, из них 33 отечественных и 333 зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: определение, место в классификации

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия - редкая прогрессирующая форма легочной гипертензии, при которой повышение ЛСС и ДЛА вызвано обструкцией легочных артерий организованными тромбами. В клинической классификации ХТЭЛГ относится к группе 4 – ЛГ вследствие обструкции легочных артерий. Дифференциальный диагноз следует проводить с другими обструкциями легочных артерий, такими как артериит, паразитарные заболевания, ангиосаркома и другие внутрисосудистые опухоли, а также врожденные аномалии (стенозы легочной артерии).

Согласно рекомендациям ESC/ ERS 2015 года по диагностике и лечению ЛГ [93] диагноз ХТЭЛГ устанавливается при выявлении прекапиллярной ЛГ со следующими критериями: среднее давление в легочной артерии (срДЛА)  $\geq 25$  мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт.ст, ЛСС  $> 3$  единиц Вуда, несоответствие вентиляции и перфузии по данным ВПСЛ, при наличии, по крайней мере, одного большого дефекта перфузии в одном сегменте или в двух субсегментах; или при наличии тромботических поражений легочных сосудов по данным КТ и/или МРТ-ангиопульмонографии, выявленных на фоне не менее трехмесячной эффективной антикоагулянтной терапии (для дифференцирования ХТЭЛГ от подострой ТЭЛА) [93].

В рекомендациях ESC/ERS 2022г. [135] в критериях прекапиллярной ЛГ значения для величины срДЛА снижены до 20 мм рт.ст, а ЛСС - до 2 единиц Вуда с учетом верхнего предела нормальных значений этих показателей [135, 177]. При этом следует отметить, что доказательная база в отношении эффективности и безопасности ЛАГ- специфических препаратов получена в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), в которые включались пациенты с ХТЭЛГ при срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст., ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст. и ЛСС  $>3$  единиц Вуда [135].

В клинической практике довольно часто встречаются диагностические ошибки, которые приводят к поздней диагностике ХТЭЛГ, поэтому первоочередной задачей является своевременная верификации диагноза. Наличие в анамнезе указаний в пользу перенесенной острой тромбоэмболии могут стать решающим фактором в определении возможной причины ЛГ. Следует помнить о ХТЭЛГ, если у симптомного пациента в анамнезе были эпизоды тромбоза глубоких и поверхностных вен, полостные операции и травмы, онкологические заболевания, выявлены наследственные тромбофилии [337, 365]. Совпадение симптомов тромбоза вен нижних конечностей с дебютом одышки и другими симптомами ЛГ является причиной задуматься о перенесенной ТЭЛА. Часто в ближайшие месяцы после ТЭЛА у пациентов можно выявить период, когда состояние остается удовлетворительным. Это связано с тем, что гипертрофия правого желудочка (ПЖ) сердца позволяет сохранить хорошую переносимость физических нагрузок до момента развития прогрессирующего ремоделирования легочных сосудов.

## **1.2 Эпидемиология, прогноз**

Точные эпидемиологические данные, характеризующие распространенность и заболеваемость ХТЭЛГ, отсутствуют, поскольку болезнь остается в значительной степени недооцененной. Сообщалось о кумулятивной заболеваемости ХТЭЛГ от 0,1% до 9,1% в течение первых двух лет после острого эпизода ТЭЛА [76, 249]. Считается, что ХТЭЛГ возникает как осложнение острой ТЭЛА, однако от 25 до 75% пациентов не имеют ТЭЛА в анамнезе [361]. У выживших после острой ТЭЛА частота встречаемости ХТЭЛГ значительно различается [63]. Мета-анализ, проведенный в 2017 году, показал, что частота случаев ХТЭЛГ у лиц, переживших острую ТЭЛА, составляет 2,8% [76]. Большой разброс в заболеваемости объясняется систематической ошибкой направления к специалистам, вариабельностью диагностических критериев, неспецифичностью симптомов на ранних стадиях заболевания и трудностью дифференциации острой ТЭЛА от ХЭЛГ. Согласно эпидемиологическим исследованиям, ежегодная заболеваемость в Соединенных Штатах и Европе составляет 3-5 случаев на 100 000 населения, а в

Японии - 1,9 случая на 100 000 человек [94].

По результатам аутопсии 546 пациентов, умерших по причине острой ТЭЛА, только в 8,4% случаев был поставлен правильный диагноз [248, 258]. В исследовании Meignan M. и соавт. с участием 622 пациентов с признаками тромбоза глубоких вен и без клинических проявлений острой ТЭЛА, по данным сцинтиграфии легких у 40–50% была выявлена бессимптомная ТЭЛА [212].

По мере роста осведомленности о болезни в медицинском сообществе данные о заболеваемости и распространенности ХТЭЛГ среди населения в целом должны становиться более точными. ХТЭЛГ может встречаться практически во всех возрастных группах, но все-таки чаще у пациентов среднего и пожилого возраста [359]. По данным российского регистра ЛАГ и ХТЭЛГ (NCT03707561) доля пациентов с впервые верифицированным диагнозом составила 28,3%. Средний возраст пациентов с ХТЭЛГ (n=206) на момент верификации диагноза был  $52,6 \pm 15,3$  года; 61,2% когорты составили женщины [362]. Длительность времени от возникновения первых симптомов до момента установления диагноза в экспертных центрах составляет примерно 14 месяцев [359, 362]. По данным национального регистра, у российских пациентов диагноз ХТЭЛГ устанавливается, в среднем, спустя 1,7 года после дебюта симптомов [362]. По данным международного регистра пациентов с ХТЭЛГ (27 центров ЛГ в 16 странах, n=679), медиана возраста пациентов с ХТЭЛГ на момент верификации диагноза составила 63 года [161]. Согласно данным немецкого регистра в течение 2016 г. выявлены 392 пациента с впервые установленным диагнозом ХТЭЛГ в возрасте  $63,5 \pm 15,0$  года с равным соотношением мужчин и женщин [122]. Соотношение мужчин и женщин в группе ХТЭЛГ, по нашим данным, составило 44,3/55,6%.

ЛЭЭ является независимым предиктором выживаемости. У оперированных пациентов это было связано с отличным отдаленным результатом с расчетной 5-летней выживаемостью 83% [244], аналогично данным международных [65], австрийских [224, 226], испанских [77], итальянских [56] и голландских регистров ХТЭЛГ [263]. 1- и 3-летняя выживаемость неоперированных больных, диагностированных в период с 2006 по 2012 г., составили 89,0% и 74,3%

соответственно, что сопоставимо с данными международного проспективного регистра, показавшего 1- и 3-летнюю выживаемость у неоперированных больных (n = 275) 88% и 70% соответственно. Однако в исследовании Taniguchi Yu и соавт. также показано, что прогноз неоперированных больных с ХТЭЛГ, диагностированных в периоде с 2013 г. значительно улучшился: 1- и 3-летняя выживаемость пациентов составили 91,6% и 85,0% соответственно по сравнению с 89,0% и 74,3% у больных, диагностированных до 2013 года [298].

Таким образом, пациенты с подозрением на наличие ХТЭЛГ должны быть незамедлительно направлены на дообследование в экспертные центры для своевременного назначения лечения, что улучшит их долгосрочный прогноз [90].

### **1.3 Основы патогенеза**

ХТЭЛГ характеризуется сложной патофизиологией из-за вовлеченности в патологический процесс ЛА, особенностей коагуляционных нарушений, а также ремоделирования сердца [191]. Повышение ЛСС и ДЛА при ХТЭЛГ является следствием механической обструкции ЛА в результате неразрешившейся или рецидивирующей легочной эмболии и/или тромбоза легочного сосудистого русла, «Рисунок 1.1».

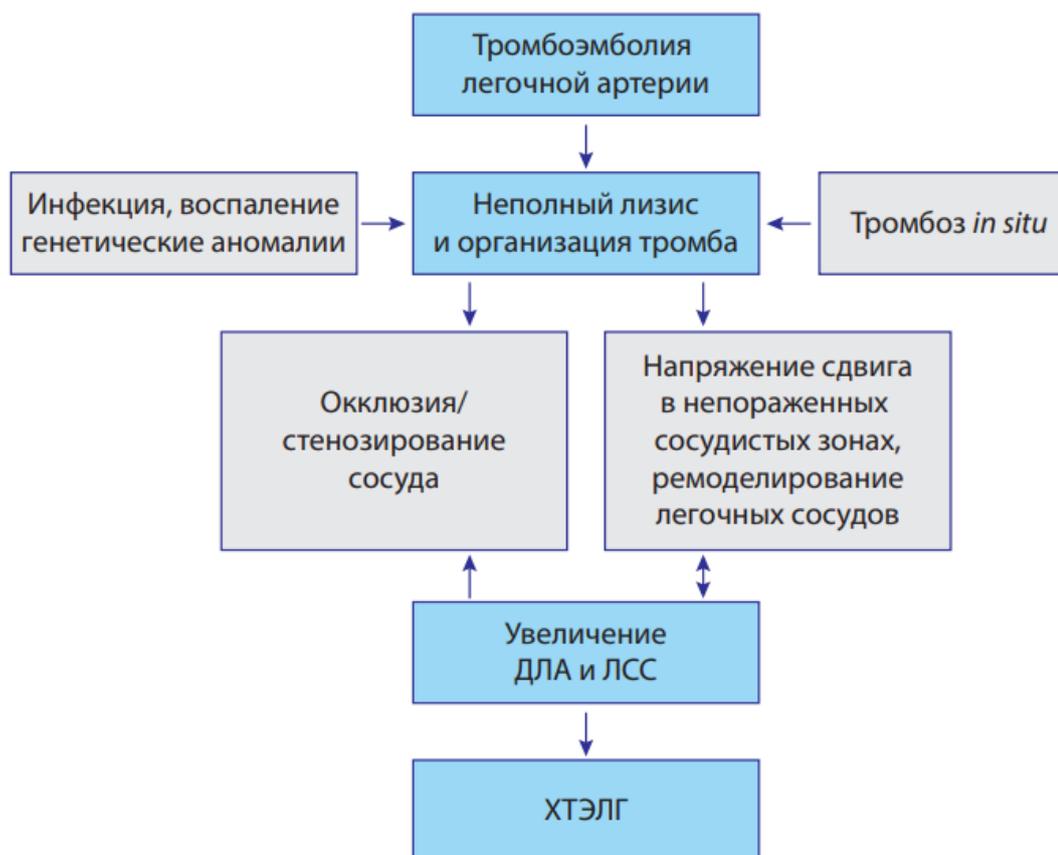


Рисунок 1.1 – Патогенез хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

В отличие от острой ТЭЛА, отсутствует линейная корреляция между степенью обструкции легочных сосудов и степенью повышения ЛСС [10]. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ также служат генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных веществ, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование мелких ЛА и артериол. Если общая степень сужения легочного сосудистого русла достигает 50—60%, развивается ХТЭЛГ.

Изменения в легочных артериях при ХТЭЛГ можно условно разделить на два компонента. Первый компонент включает изменения крупных сосудов до уровня субсегментарных ветвей. Патологические поражения представлены в виде организованных тромбов, плотно прикрепленных к сосудистой стенке ЛА эластического типа. Эти тромбы могут полностью закрывать просвет или

образовывать различной степени стенозы, сети и тяжи. Вторым компонентом — изменения мелких легочных сосудов и микрососудистого русла. Наиболее тяжелыми морфологическими изменениями при ХТЭЛГ являются очаговый капиллярный гемангиоматоз и ремоделирование мелких легочных вен как следствие шунтирования из бронхов в легкие [45]. Экспериментальные исследования показали, что стафилококковая инфекция, эндотелиальная дисфункция, ингибирование фибринолиза, дисфункциональный ангиогенез, воспалительные или иммунологические механизмы могут быть связаны с развитием ХТЭЛГ [30, 50, 89, 96, 185, 188, 190, 266]. Одним из основных ограничений исследований в области ХТЭЛГ является сложность воспроизведения болезни на животных моделях.

Окклюзия проксимальных (главных, долевого и сегментарного) легочных артерий организованными тромбами является начальным триггером развития ХТЭЛГ. Однако это не единственный механизм развития легочной гипертензии в данной ситуации. Появляется все больше данных о том, что помимо механической обструкции проксимальных артерий у некоторых пациентов развивается легочная микроваскулопатия (той или иной степени тяжести), впервые описанная Moser K. и Bloor C. [220] в легочной ткани, полученной при аутопсии. Dorfmueller P. и соавт. [71] выявили крупные анастомозы между сосудами большого и малого кругов кровообращения (через гипертрофированные бронхиальные артерии и *vasa vasorum*) у больных с ХТЭЛГ. Было высказано предположение, что ранее существовавшие анастомозы открываются за счет увеличения градиента давления после обструкции между бронхиальными и легочными артериями. Этот механизм призван помочь поддерживать как перфузию, так и ишемизированную ткань дистальнее обструкции, но воздействие высокого давления может вызвать ремоделирование легочных артерий у некоторых пациентов, особенно дистальнее хронической обструкции.

Эндотелий представляет собой внутреннюю выстилку кровеносных сосудов, отделяющую кровоток от более глубоких слоев сосудистой стенки и играет неотъемлемую роль в поддержании и сохранении целостности и функции сосудов.

Эндотелий ведет себя как активная рецепторно-эффекторная ткань, реагирующая на различные химические, физические или механические раздражители, выделяя специфические факторы, с помощью которых он оптимизирует газообмен, барьерную функцию, поддерживает вазомоторный и гемостатический баланс, регулируют процесс воспаления и обеспечивает процессы ангиогенеза [134, 255].

Среди многочисленных биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, NO и его вторичный мессенджер - циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) действуют не только как вазодилататоры, но также ослабляют активацию лейкоцитов [179], адгезию и агрегацию тромбоцитов [201, 303], миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [97, 156]. Помимо NO эндотелий также вырабатывает простаглицлин (ПЦ), который является не только еще одним ключевым вазодилататором, но и мощным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов. ПЦ также обладает антипролиферативным и иммуномодулирующим действием [198]. Трансгенные мыши с дефицитом IP рецептора действительно более подвержены тромбозу и развитию гиперплазии интимы по сравнению с диким типом. Также хорошо известно, что концентрация ПЦ обычно снижается у пациентов с различными формами ЛАГ [302].

Помимо вышеперечисленных медиаторов, эндотелиальные клетки легочных сосудов также являются одним из основных источников эндотелина-1, который, как известно, является мощным вазоконстрикторным агентом [46]. У пациентов с ХТЭЛГ в плазме крови и в тканях обнаруживаются повышенные уровни эндотелина-1 [15, 251]. Кроме того, есть работы, в которых уровень эндотелина-1 в сыворотке крови коррелирует с тяжестью заболевания у пациентов с ХТЭЛГ [251]. Текущие данные убедительно свидетельствуют о важной роли эндотелиальной дисфункции в развитие микроваскулопатии при ХТЭЛГ и могут объяснить, почему препараты, улучшающие функцию эндотелия, имеют благоприятное соотношение пользы и риска у пациентов с ХТЭЛГ.

Прогрессирующее развитие микроваскулопатии может объяснить, почему состояние некоторых пациентов с ХТЭЛГ ухудшается даже при отсутствии рецидивов ТЭЛА. При этом тяжесть поражения дистального русла сильно

различается у разных пациентов. Наличие обширного поражения мелких сосудов у пациента следует заподозрить, если степень механической обструкции не коррелирует со степенью повышения ЛСС [10]. Такие пациенты имеют более высокий риск послеоперационных осложнений [60, 301] с сохранением ЛГ [146, 147, 164, 219].

Перспективным является более тщательное изучение процессов ремоделирования микроваскулярного русла у пациентов с ХТЭЛГ с целью разработки протоколов для выявления тех, кто получит наибольшую пользу от трех доступных стратегий лечения (ЛЭЭ, медикаментозная терапия и БАП ЛА) и предотвращению прогрессирования заболевания.

#### **1.4 Факторы риска развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии**

После перенесенной острой ТЭЛА у большинства пациентов происходит полное восстановление кровотока с нормализацией гемодинамических параметров в течение первых месяцев [12]. Однако у определенной группы пациентов сохраняются организованные тромботические массы в просвете ЛА. До сих пор ответа на вопрос, почему так происходит, нет. В дебюте заболевания ХТЭЛГ может имитировать острую ТЭЛА, и соответственно, может быть ошибочно принята за острую ТЭЛА, что является одной из причин поздней диагностики [63, 112, 344]. Поэтому очень важно поддерживать высокий индекс подозрения на ХТЭЛГ в контексте острой ТЭЛА. Оптимальный момент для проведения обследования на предмет наличия ХТЭЛГ - после 3 месяцев эффективной антикоагулянтной терапии, но у пациентов с выраженной клинической симптоматикой или ухудшением состояния может потребоваться более раннее обследование [166, 168, 170, 171, 172, 280, 281, 289]. Разработана шкала, по которой возможно оценить риска развития ХТЭЛГ [75, 167, 169] после перенесенной ТЭЛА и указать на необходимость дальнейшего обследования.

Структура тромбов различается при острой ТЭЛА и ХТЭЛГ: при острой ТЭЛА сгустки свежие и имеют красный цвет, они легко отделяются от стенки ЛА

и состоят преимущественно из тромбоцитов и эритроцитов в фибриновой сетке. При ХТЭЛГ хронические сгустки желтого цвета, сильно спаяны со стенкой легочных сосудов и содержат коллаген, эластин, воспалительные клетки, реже, очаги кальцинатов [311]. Организация и фиброз этого остаточного тромботического материала (описываемого как «полосы и паутины» при АГП) ухудшает кровоток и, в конечном итоге, приводит к развитию ХТЭЛГ [12, 189]. Крупные тромботические массы указывают на более высокий риск развития ХТЭЛГ по причине обструкции [51, 189], возможно, из-за того, что литической системе не хватает способности справиться с растворением тромбом в достаточной степени. Помимо этого, риск развития ХТЭЛГ увеличивают рецидивы легочной эмболии и неэффективная антикоагулянтная терапия [155, 189, 344]. Наиболее часто встречающиеся факторы риска и состояния, которые с высокой вероятностью увеличивает риск развития ХТЭЛГ будут обсуждаться ниже.

#### *Онкологические заболевания*

У онкологических больных повышен риск тромбоэмболических осложнений, обусловленный различными механизмами, включая активацию фибринолитической и коагуляционной систем, острофазовые реакции, воспаление и продукцию цитокинов [155]. Также к факторам риска относится хирургическое вмешательство и факт иммобилизации в виде постельного режима, лечение рака – химиотерапия, иммунотерапия, применение препаратов, стимулирующих эритропоэз, а также установка «портов» и центральных венозных катетеров.

Данные европейской базы данных, включающей 687 пациентов с ХТЭЛГ (n=433), а также пациентов с другими формами ЛГ (n=254), подтверждают связь между злокачественными новообразованиями в анамнезе и ХТЭЛГ (отношение шансов (ОШ) 3,76, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,47–10,43; p=0,005) [29]. Авторы предположили, что доказательства достаточно убедительны, чтобы более тщательно проводить диагностику ХТЭЛГ у пациентов с онкологией в анамнезе и с признаками ЛГ.

#### *Воспаление и инфекция*

По-видимому, в развитии ХТЭЛГ нельзя исключить воспалительный

компонент, так как более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) выявляются у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с контрольной группой, а также отмечается значительное снижение СРБ после проведенной операции ЛЭЭ [247]. В более поздних работах продемонстрировано, что помимо СРБ у пациентов с ХТЭЛГ были значительно повышены также интерлейкин (ИЛ)-10, моноцитарный хемотаксический протеин-1, макрофагальный воспалительный белок-1 $\alpha$  и матриксная металлопротеиназа - 9 [246]. Кроме того, тромбоемболический материал, извлеченный из легочной артерии после ЛЭЭ, содержит многочисленные макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы, отмечена взаимосвязь между уровнем СРБ и накоплением нейтрофилов, а также между матриксной металлопротеиназой-9 и макрофагами. Другим воспалительным маркером, исследованным на предмет связи с ХТЭЛГ, является фактор некроза опухоли- $\alpha$ , уровень которого был значимо выше у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с контрольной группой и снижался после проведенной операции ЛЭЭ [192].

Наличие такой хронической инфекции, как *Staphylococcus aureus*, было выявлено у пациентов с ХТЭЛГ [30], хотя ее вклад в развитии ХТЭЛГ до конца не совсем ясен. Так стафилококковая ДНК была обнаружена в 6 из 7 тромбоемболических материалах, собранных во время ЛЭЭ [30]. Авторы предположили, что триггером развития ХТЭЛГ была инфекция тромба. В работах на мышах с венозными тромбозами, стафилококковая инфекция тормозила лизис тромба параллельно с активацией трансформирующего фактора роста- $\beta$  и фактора роста соединительной ткани [30]. В ретроспективном исследовании, где анализировали пациентов с ХТЭЛГ (n=433) и другими формами ЛГ (n=254), было выявлено, что наличие вентрикуло-предсердного шунта или инфицированного кардиостимулятора увеличивало риск развития ХТЭЛГ (ОШ 76,40; 95% ДИ 7,67–10 351, p<0,001) [29].

#### *Биологические и генетические факторы*

Одной из причин отсутствия лизиса тромбов может быть состояние гиперкоагуляции из-за нарушения в свертывающей системе крови. Однако такие классические наследственные факторы риска тромбообразования, как, например,

дефицит протеина S, протеина C и антитромбина III, а также мутации факторов II и V, встречаются у пациентов с ХТЭЛГ не чаще, чем в здоровой популяции [319]. В проспективном исследовании Bonderman D. и соавт. частота выявления антифосфолипидных антител, волчаночного антикоагулянта, а также повышенного уровня фактора свертывания крови VIII была выше у пациентов с ХТЭЛГ, по сравнению с лицами контрольной группы и у пациентов с другими формами ЛГ [26]. В этом же исследовании уровни фактора фон Виллебранда, адгезивного гликопротеина, который стабилизирует и активирует фактор VIII, были значительно повышены у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению со здоровым контролем и пациентами с ЛАГ, при этом повышение сохранялось и у операбельных пациентов после проведенной ЛЭЭ.

Точечная оценка отдельных исследований показывает высокую частоту положительных результатов на антифосфолипидный синдром (АФС) у пациентов с ХТЭЛГ. Это согласуется с предыдущими выводами о том, что АФС часто связан с рецидивами венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [69, 96, 157, 233]. Тщательный обзор литературы позволяет предположить, что антитела к АФС связаны с наличием ЛГ [231] и, в частности, с ХТЭЛГ [29]. У 15% пациентов с ХТЭЛГ выявляется по меньшей мере один критерий тромбофилии (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину или антитела против  $\beta 2$  гликопротеина I), причем повышенный уровень волчаночного антикоагулянта является наиболее распространенным [218]. Наличие сразу трех критериев АФС подвергает пациента особо высокому риску рецидива. Из-за временной неоднородности данных ни в одном из исследований не сообщаются результаты всех трех типов антифосфолипидных антител. Однако, в отдельных работах [319], волчаночный антикоагулянт ассоциируется с положительным результатом другого типа антифосфолипидных антител (в основном на антитела к кардиолипину), таким образом выделяя группу пациентов с высоким риском.

Наследственные тромбофилии чаще встречается у пациентов с ХТЭЛГ, чем у пациентов с ТЭЛА. В частности, у пациентов с ХТЭЛГ наблюдается чаще дефицита антитромбина III, протеина C и протеина S. Предыдущие исследования

показали, что дефицит антитромбина III является независимым фактором риска рецидива ВТЭ [182], в то время как дефицит протеина С увеличивает риск развития ХТЭЛГ [324]. Тем не менее, данные о частоте дефицитов протеина С и протеина S следует воспринимать с осторожностью, поскольку многие из этих пациентов могли принимать антагонисты витамина К (АВК). С другой стороны, частота мутации фактора V ниже у пациентов с ХТЭЛГ, это соответствует парадоксу фактора V Лейдена [57, 307], где предполагается, что эта мутация представляет более высокий риск тромбоза глубоких вен, чем легочной эмболии. Lang I. и соавт. [187] не обнаружили повышенной распространенности мутации фактора V Лейдена у пациентов с ХТЭЛГ.

#### *Группы крови*

По данным некоторых исследований показано, что ХТЭЛГ чаще встречается у пациентов, у которых не I группа крови (II, III, IV). В одной из работ 77% пациентов с ХТЭЛГ имели не I группу крови по сравнению с 58% пациентов с ЛАГ ( $p=0,003$ ) [26]. По результатам Европейского регистра было предположено, что группа крови, отличная от I, была значимым предиктором развития ХТЭЛГ (ОШ 2,09, 95% ДИ 1,12–3,94;  $p = 0,019$ ) [29]. Выявлено значительное увеличение риска ВТЭ при отсутствии I группы крови с ОШ 1,79 (95% ДИ 1,56–2,05) [320].

#### *Функция тромбоцитов*

Современные гипотезы патогенеза ХТЭЛГ включают протромботическое состояние из-за аномальной активации тромбоцитов и взаимодействия со стенкой легочных сосудов. Тромбоциты могут быть связаны со всеми тремя основными механизмами ХТЭЛГ (тромбоз, вазоконстрикция, ремоделирование сосудов). Учитывая то, что состояния, активирующие тромбоциты, такие как спленэктомия, заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов и, являются факторами риска ХТЭЛГ, предполагается роль тромбоцитов в его генезе [25, 252]. Исследования по нарушению лизиса тромба *in vivo* показали, что первоначальное увеличение объема тромба после спленэктомии связано с активацией тромбоцитов [89]. В том же исследовании сообщалось об увеличении количества микрочастиц

тромбоцитов у пациентов с ХТЭЛГ со спленэктомией в анамнезе по сравнению с пациентами без спленэктомии. В другом проспективном исследовании было проанализировано количество и размер тромбоцитов, а также их функция (агрегации тромбоцитов) у пациентов с тяжелой ХТЭЛГ и их сравнение с группой здоровых лиц. По сравнению с контролем пациенты с ХТЭЛГ имели больший средний объем тромбоцитов, повышенную спонтанную агрегацию тромбоцитов, сниженное количество тромбоцитов и сниженную агрегацию тромбоцитов в ответ на агонисты, таких как эпинефрина, адреналина и др. [252]. Увеличенный средний объемом тромбоцитов в сочетании с низким количеством тромбоцитов указывает на состояние, которое приводит к разрушению тромбоцитов. Это может отражать хронический процесс активации, потребления или разрушения тромбоцитов, при котором выработка новых (более молодых, крупных и более мощных) тромбоцитов недостаточна и может привести к тромбоцитопении. В крупном популяционном исследовании сообщалось, что повышенный объем тромбоцитов является предиктором венозной тромбоэмболии, что подтверждает концепцию важности тромбоцитов в ее патогенезе [32]. До сих пор остается неизвестным, оправдана ли антиромбоцитарная терапия в сочетании с антикоагулянтной терапией у пациентов с ХТЭЛГ. Антиромбоцитарные препараты у данной категории пациентов практически не изучены [328]. Yaoita N. и соавт. [325] впервые продемонстрировано гиперреактивность тромбоцитов к стимуляции их тромбином *ex vivo* по сравнению с таковыми без ЛГ. Эти результаты являются первыми прямыми доказательствами того, что тромбоциты пациентов с ХТЭЛГ сильно активированы и проявляют гиперреактивность к стимуляции тромбином. Уровни Д-димера и фибрина у пациентов с ХТЭЛГ не повышались. Хирургические материалы, извлеченные во время ЛЭЭ у пациентов с ХТЭЛГ, содержат повышенный уровень тромбоцитарного фактора 4, который высвобождается тромбоцитами в местах повреждения [326]. Эти наблюдения указывают на роль дисфункции тромбоцитов в патологии ХТЭЛГ.

### *Нарушение ангиогенеза*

Исследования на животных моделях показали, что нарушение ангиогенеза и реканализации тромба могут быть вовлечены в патофизиологию ХТЭЛГ [4, 252]. Специфическая для эндотелиальных клеток делеция белкового рецептора домена вставки киназы устраняет ангиогенез тромба и задерживает рассасывание тромба на животных моделях [4]. Малочисленность сосудов в образцах после проведенной ЛЭЭ позволяет предположить, что дефицит ангиогенеза является одним из ключевых механизмов окклюзионного ремоделирования сосудов после ВТЭ [89]. Такие клинические состояния, как спленэктомия, воспаление и инфекция, а также наследственные тромбофилии, могут препятствовать раннему ангиогенезу тромба, который является важным этапом в разрешении тромба [4, 189]. Кроме того, повышенные уровни тромбоцитарного фактора 4, коллагена типа I и IP-10, обнаруженные в хирургическом материале после ЛЭЭ, связаны со снижением ангиогенеза и/или пролиферацией и миграцией, что может привести к неадекватной реканализации тромботического материала [326].

## **1.5 Диагностика хронической тромбоэмболической легочной гипертензии**

### **Жалобы и данные физикального обследования**

Клиническая картина ХТЭЛГ сходна с другими вариантами ЛГ, в частности с ЛАГ, что затрудняет своевременную диагностику данного заболевания [90, 360]. Основные симптомы и признаки включают: (1) одышку при физической нагрузке, (2) клинические проявления острой ТЭЛА (внезапная одышка, боль в груди, обморок), возникшие хотя бы однократно, (3) клинические симптомы тромбоза глубоких вен нижних конечностей (отек и боль в ноге), возникшие хотя бы однократно, (4) сосудистые шумы над легкими, (5) аускультативные признаки, указывающие на наличие ЛГ (акцент II тона над ЛА, систолический шум над мечевидным отростком, шум Грэхема Стилла).

При ХТЭЛГ одышка является наиболее частой жалобой пациентов в дебюте заболевания и связано с увеличением вентиляции мертвого пространства, а также

снижением прироста сердечного выброса (СВ) в ответ на физическую нагрузку. Спектр клинических симптомов обусловлен, главным образом, двумя основными причинами — нарушенным транспортом кислорода и снижением СВ [342, 353, 361]. У больных могут отмечаться слабость, повышенная утомляемость [361]; боли в области сердца, часто носят стенокардический характер; головокружения и синкопальные состояния, кашель и кровохарканье [122, 334]. Указанные симптомы неспецифичны, сопутствующие сердечно-сосудистые и легочные заболевания могут затруднять диагностику ХТЭЛГ, поскольку часто симптоматика расценивается как проявление основной патологии [90, 93, 135, 364]. По данным Российского регистра, отеки и кровохарканье чаще встречаются у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с различными формами ЛАГ. На позднем этапе течения заболевания наблюдаются признаки развернутой правожелудочковой сердечной недостаточности [211, 337, 363].

Также у всех больных с подозрением на ХТЭЛГ рекомендуется исключать симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями. Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывает на повышение венозного давления и застойные явления в малом круге кровообращения вследствие поражения левых отделов сердца [93, 135, 334, 362].

Кожные проявления, артралгии, миалгии, лихорадка и др. могут указывать на связь одышки с патологией соединительной ткани. Храп и ночное гипо/апноэ, связь одышки с нарушениями дыхания во время сна требует проведения полисомнографического исследования.

Симптомы прогрессирования заболевания такие как, отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции ПЖ, нарастании степени трикуспидальной недостаточности [83, 353].

При физикальном осмотре характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над легочной артерией, пансистолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема Стилла [9, 336]. При осмотре также может определяться цианоз. При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности отмечаются набухшие шейные вены, отеки нижних конечностей,

гепатомегалия, асцит [93, 135, 334, 362].

Снижение аппетита, выраженная слабость и утомляемость свидетельствуют о дисфункции ПЖ, нарастании степени трикуспидальной недостаточности [191, 354]. По данным Российского регистра, на момент установления диагноза ХТЭЛГ жалобы на отеки нижних конечностей наблюдались у 69% пациентов [47]. Также преобладали пациенты, имеющие повышенный индекс массы тела (ИМТ), у которых чаще, чем при ЛАГ, встречались сопутствующие заболевания — гипертоническая болезнь (ГБ) (63%), сердечная недостаточность (СН) (81%) [47, 337, 362]. Наличие ожирения является дополнительным фактором, влияющим на прогрессирование одышки и снижение толерантности к нагрузкам у пациентов с ЛГ.

### Инструментальная диагностика

Всем пациентам с проявлениями ЛГ должно проводиться дифференциально-диагностическое обследование на предмет исключения ХТЭЛГ, «Рисунок 1.2».



Рисунок 1.2 – Алгоритм диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [317].

Первоначальное инструментальное обследование при подозрении на ХТЭЛГ

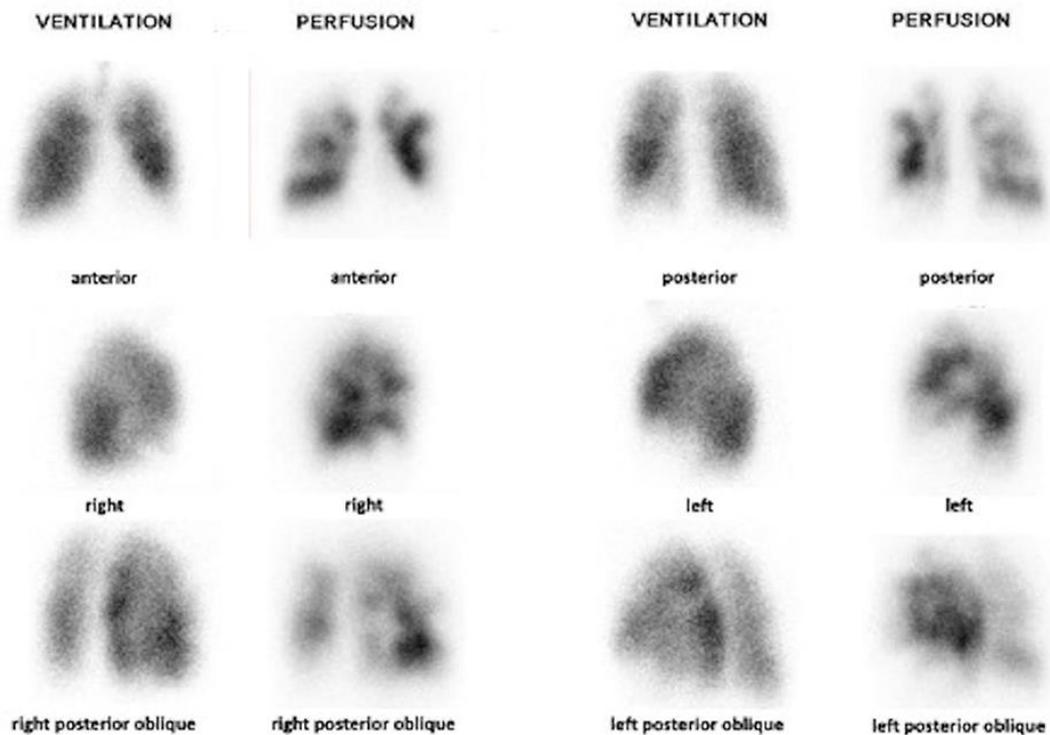
начинается с проведение электрокардиографии (ЭКГ). Характерные ЭКГ-признаки ЛГ: отклонение электрической оси сердца вправо, признаки гипертрофии ПЖ, изменение предсердного компонента по типу P-pulmonale [354, 359]. У части больных с ЛГ, особенно на начальной стадии заболевания, изменения на ЭКГ могут отсутствовать [359].

По результатам проведения рентгенографии органов грудной клетки возможно исключить патологию легочной паренхимы, вовлеченность левых отделов сердца, пороки сердца. Выбухание ствола ЛА, увеличение поперечника правой и левой ЛА, индекса Мура и Люпи, расширение правых отделов сердца и обеднение периферического сосудистого рисунка являются основными рентгенологическими признаками ЛАГ [336, 351]. Непосредственно при ХТЭЛГ отмечаются зоны асимметричного обеднения легочного рисунка, то есть там, где кровотоков значительно снижен из-за тромбозов ЛА. Также при ХТЭЛГ отмечаются множественные зоны фиброза, как следствие перенесенных инфарктных пневмоний. Еще одним характерным признаком является деформация правого корня легкого, обусловленной также чаще всего тромботической окклюзией ЛА. Эти методы легко выполнимы, широко доступны, неинвазивны и приемлемы для пациентов.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) является скрининговым методом, который позволяет получить не только информацию о степени ЛГ, размеров правых отделов сердца, легочной артерии, но также оценить другие структурно-функциональные параметры сердца [93, 135, 334, 359]. Вне зависимости от этиологии ЛГ приводит к перегрузке ПЖ давлением и его дисфункции. Принимая во внимание гетерогенную природу ЛГ и особую геометрию ПЖ, требуется проведение комплексного ЭхоКГ-исследования. Наиболее информативными ЭхоКГ-параметрами для диагностики ЛГ являются пиковая скорость потока трикуспидальной регургитации ( $V_{tr}$ ) и ее производные (пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (ТК) и расчетная величина систолического ДЛА (СДЛА). ЭхоКГ позволяет получить информацию о морфологии правых и левых отделов сердца, функции ПЖ и ЛЖ,

состоянии клапанов, а также неинвазивно оценить некоторые гемодинамические параметры (ДЛА, давление в правом предсердии (ПП), ударный объем (УО) ПЖ, СВ). Тем не менее, ЭхоКГ не может использоваться для верификации диагноза ЛГ, для этого требуется проведение КПОС.

ВПСЛ играет важную роль в диагностике ХТЭЛГ. При перфузионной сцинтиграфии легких оценивается наличие включения и участков сниженной аккумуляции радиофармпрепарата (РФП) [93, 135, 334, 359], характер его распределения, что позволяет судить о состоянии перфузии легочной паренхимы, «Рисунок 1.3». Вентиляционная сцинтиграфия легких дополняет перфузионную, что способствует повышению специфичности данной процедуры. В норме данные перфузионной и вентиляционной сцинтиграфии соответствуют друг другу. У больных с ЛГ можно обнаружить как неизмененную картину, так и наличие небольших периферических субсегментарных дефектов перфузии без нарушения вентиляции.

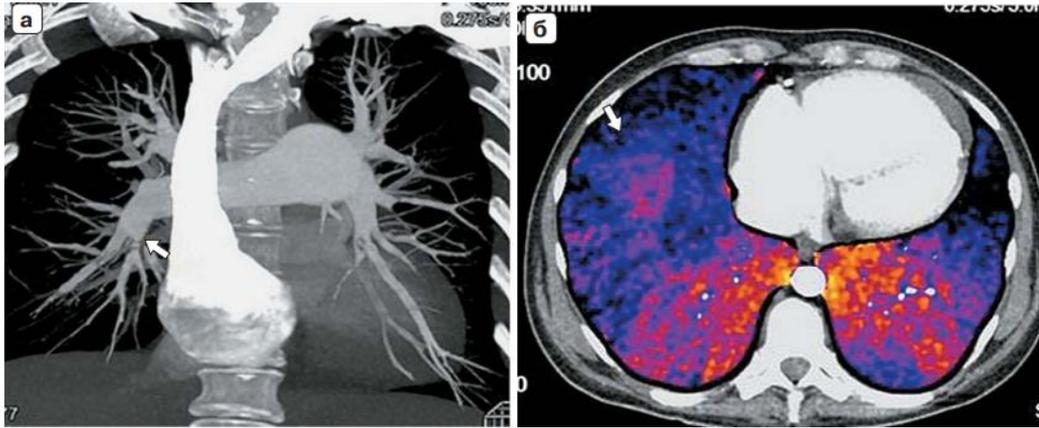


Примечание – ВПСЛ, демонстрирует несколько сегментарных несоответствующих дефектов перфузии у пациента с подтвержденным диагнозом ХТЭЛГ.

Рисунок 1.3 – Признаки ХТЭЛГ по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии

Отсутствие дефектов перфузии при нормальной вентиляции позволяет с чувствительностью 90–100% против 51% в случае проведения мультиспиральной КТ легких в ангиографическом режиме и специфичностью 94–100% исключить ХТЭЛГ [334]. Стоит отметить, что в последние годы стал использоваться гибридный метод (однофотонная эмиссионная КТ/КТ (ОЭКТ/КТ)), позволяющий совмещать данные КТ и сцинтиграфии, что способствует более точному определению локализации патологических изменений [8, 356]. Преимуществом КТ является возможность комплексной оценки состояния сосудистого русла и легочной паренхимы, помогает в определении операбельности пациентов, оценивая морфологию тромботического поражения русла легочной артерии: наличие окклюзий основных или долевых ветвей ЛА или превалирование сегментарного и субсегментарного уровня поражения с наличием внутрисосудистых тяжей, сетей [334]. Методика позволяет не только установить диагноз ХТЭЛГ, но также исключить интерстициальные заболевания легких, наследственную геморрагическую телеангиэктазию, легочную вено-окклюзионную болезнь, легочный капиллярный гемангиоматоз [267]. У пациентов с клинической картиной острой ТЭЛА КТ-ангиопульмонография может помочь обнаружить признаки ХТЭЛГ, включая вышеперечисленные, а также гипертрофию ПЖ, как следствие хронического течения ЛГ [135, 173, 174, 359]. Выявление признаков ХТЭЛГ в этих случаях имеет важное значение, так как может повлиять на тактику ведения пациентов с предполагаемой острой ТЭЛА.

Двухэнергетическая КТ позволяет оценить состояние сосудистого русла, легочной паренхимы, а также перфузии легких, что особенно важно при дистальном поражении пациентов с ХТЭЛГ. Субтракционная КТ-ангиопульмонография позволяет провести комплексную оценку состояния сосудистого русла, паренхимы и перфузии легких, «Рисунок 1.4». Данный метод показал великолепную диагностическую значимость в выявлении тромботического поражения ЛА и ее ветвей, как минимум до сегментарного уровня [254, 345, 346, 350].



Примечание – в нижнедолевых сегментарных ветвях правого легкого тромботические массы, контрастирование субсегментарных ветвей резко снижено (а, стрелка), на перфузионной карте в соответствующей тромботическому поражению области выраженное снижение перфузии (б, стрелка) [346].

Рисунок 1.4 – Субтракционная КТ-ангиопульмонография.

В исследовании InShare III, тремя независимыми радиологами были проанализированы заслепленные исходные ангиограммы 50 пациентов с подтвержденным диагнозом ХТЭЛГ после острой ТЭЛА; контрольную группу составили 50 пациентов с диагнозом острой ТЭЛА, с перегрузкой ПЖ, но без признаков ЛГ по данным ЭхоКГ через 2 года наблюдения в соответствии с действующими на тот момент рекомендациями ESC/ERS по ТЭЛА [112, 173]. Эксперты идентифицировали 36 из 50 пациентов с острой ТЭЛА, которым позже был поставлен диагноз ХТЭЛГ, правильно исключена ХТЭЛГ у 47 из 50 пациентов из тех, у которых ХТЭЛГ не развилась по крайней мере через 2 года наблюдения.

Многофакторный анализ выявил 6 рентгенологических параметров в качестве независимых предикторов: внутрисосудистые сети, ретракция или дилатация легочной артерии, расширение бронхиальной артерии, гипертрофия ПЖ и уплощение межжелудочковой перегородки. Наличие 3 или более этих параметров было связано с чувствительностью 70% (95% ДИ 55%-82%), специфичностью 96% (95% ДИ 86%-100%) [112]. Тем не менее, опытные рентгенологи не смогли идентифицировать все случаи ХТЭЛГ, скорее всего, потому, что ХТЭЛГ еще не присутствовала во время диагностики острой ТЭЛА во всех случаях. Было высказано предположение, что ХТЭЛГ может либо проявляться

как острая на фоне хронической ТЭЛА, либо развиваться в ходе острой ТЭЛА [32, 112]. В частности, при наличии ранее существовавших состояний, которые также могут способствовать появлению признаков ЛГ, например, ХОБЛ или СН, следует подчеркнуть, что результаты МСКТ сами по себе не являются диагностическими для ХТЭЛГ. Таким образом, МСКТ не должна заменять другие методы визуализации, но может обеспечить актуальное и раннее руководство по дифференциации острых и хронических тромбов [31].

В исследовании InShape II, которое представляло собой проспективное многоцентровое исследование, у 424 пациентов оценивалась точность неинвазивной стратегии последующего наблюдения для раннего выявления ХТЭЛГ у пациентов, получавших лечение по поводу острой ТЭЛА. Оценивалось наличие высокой предтестовой вероятности ХТЭЛГ, рассчитываемой по «прогностической шкале ХТЭЛГ», и также анализировались симптомы, указывающие на ХТЭЛГ [32]. Впоследствии, если хотя бы один из «критериев исключения ХТЭЛГ» (т. е. определяемый по ЭКГ и N-терминальному фрагменту мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP)) не мог исключить наличие перегрузки ПЖ, пациенты были направлены на трансторакальную ЭхоКГ. Диагностическое обследование ХТЭЛГ проводилось в соответствии с рекомендациями ESC/ERS 2015г.: при промежуточной или высокой эхокардиографической вероятности ЛГ пациенты подвергались целенаправленным диагностическим исследованиям ХТЭЛГ, включая ВПСЛ и КПОС [93]. На основании алгоритма признаки ХТЭЛГ отсутствовали у 343 (81%) пациентов, а 81 пациент (19%) были направлены на ЭхоКГ. В течение 2 лет наблюдения у одного пациента, у которого согласно алгоритму, проведение исследования было признано нецелесообразным, была диагностирована ХТЭЛГ, что отражает частоту неудач алгоритма 0,29% (95% ДИ от 0% до 1,6%). Общая заболеваемость ХТЭЛГ составила 3,1% (13/424), из них 10 пациентов были диагностированы в течение 4 мес после острой ТЭЛА [32].

С целью окончательной верификации диагноза, оценки операбельности пациента, решения вопроса о выборе специфической терапии и определения

прогноза всем пациентам с подозрением на ХТЭЛГ проводится КПОС с селективной АГП. При КПОС выполняется оценка комплекса параметров, включая как измеряемые, так и расчетные [91, 135, 349]. Выполнять селективную АГП следует поочередно в прямой и боковой проекциях в режиме цифровой субтракции, что позволяет оценить наличие зон снижения периферической перфузии, оценить объем и характер поражения (проксимальный или дистальный) [283], «Рисунок 1.5».



П р и м е ч а н и е – а, b-дистальное поражение легочного русла; c,d-проксимальное поражение легочного русла

Рисунок 1.5 – Прямая проекция ЛА по данным селективной ангиопульмонографии

## Оценка функционального статуса

Для характеристики тяжести ХТЭЛГ оценивается ФК по ВОЗ [361]. Для более объективной оценки функционального статуса проводится тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) с определением индекса одышки по Боргу в конце теста и сатурации артериальной крови кислородом ( $SpO_2$ ) по данным пульсоксиметрии до и после теста [83, 93]. Т6МХ рекомендуется проводить в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и в процессе динамического наблюдения [83, 337].

Спировелоэргометрия (СВЭМ) является важным инструментом для оценки патофизиологических механизмов, приводящих к снижению толерантности к физической нагрузке. В последние годы накапливается все больше информации об актуальности использования СВЭМ в рамках комплексного обследования пациентов с ЛГ. Количественная оценка потребления кислорода остается наиболее точным интегральным показателем, отражающим функциональное состояние и компенсаторные возможности сердечно-сосудистой, легочной и мышечной систем, и может быть использована для оценки степени тяжести ЛГ и ее прогноза [105, 257, 329, 334]. Для ХТЭЛГ характерна типичная картина с низким парциальным давлением углекислого газа в конце выдоха, со снижением во время физической нагрузки; высоким вентиляционным эквивалентом по углекислому газу ( $VE/VCO_2$ ), низким кислородным пульсом и пиковым потреблением кислорода ( $VO_{2peak}$ ), а также без феномена осцилляторной нагрузочной вентиляции [135]. Ухудшение параметров СВЭМ являются одним из первых сигналов прогрессирования ЛГ [358].

## Лабораторные тесты

Больным с ХТЭЛГ необходимо проводить комплекс лабораторных исследований: биохимический и общий анализы крови, коагулограмму, общий анализ мочи, оценка гормональной функции щитовидной железы, генетические

тесты на наследственные тромбофилии, определять титр антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела или антитела против  $\beta 2$  гликопротеина I) [135, 335, 359].

За последние годы перечень биомаркеров расширяется, однако, до сих пор предсердный натрийуретический пептид (BNP) и NT-proBNP остаются важнейшими из них, и именно данные биомаркеры рекомендованы всеми действующими руководствами для оценки в рутинной клинической практике не только исходно, но и в динамике на фоне проводимого лечения. Уровень BNP/ NT-proBNP коррелирует с тяжестью дисфункции миокарда ПЖ и обладают прогностической ценностью на момент установления диагноза и во время последующего наблюдения за пациентом [170, 171, 281]. При планировании дополнительных исследований у пациентов с ХТЭЛГ следует учитывать, что поиск скрытых источников тромбоэмболии часто затруднен, требует значительных затрат и не приводит к желаемому результату. Рекомендуется проведение дуплексного сканирования вен нижних конечностей у больных ХТЭЛГ при наличии соответствующей клиники и/или повышении уровня Д-димера [334, 359]. Проведение дуплексного сканирования вен брахиоцефальной системы показано в случаях перенесенных катетеризаций центральных вен у больных ХТЭЛГ при повышении уровня Д-димера [334].

### **1.6 Оценка риска прогрессирования заболевания и смертности пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией**

Концепция стратификация риска смертности у больных с неоперабельной/ резидуальными формами ХТЭЛГ сложилась при применении и валидации тех моделей оценки риска, которые первично изучались у больных с ЛАГ. В настоящее время существует несколько инструментов оценки риска пациентов с ЛАГ, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [93, 334, 359]. Наиболее важным принципом оценки рисков является одновременная оценка нескольких параметров как исходно, так и в динамике.

Таблица оценки риска ESC/ERS 2015 г. [93] является важным инструментом

для принятия решений о необходимости назначения и коррекции терапии ЛАГ, а также для оценки ответа пациентов на терапию. Данная таблица также рекомендована действующими Российскими руководствами для оценки риска пациентов с ЛАГ [334]. В таблице используется комплекс неинвазивных и инвазивных показателей, отражающих тяжесть симптомов, толерантность к физической нагрузке, изменения параметров центральной гемодинамики и другие маркеры дисфункции правых отделов сердца. В зависимости от полученных данных, пациент относится к статусу низкого (менее 5%), среднего (5—10%) или высокого риска (более 10%) [1, 19, 282]. Основной целью терапии ЛАГ является достижение и поддержание статуса низкого риска [93, 135].

Шкала REVEAL создана на основе анализа данных 2716 пациентов с ЛАГ из 54 центров США [19, 23, 282]. Шкала основана на 12 переменных, включая как немодифицируемые демографические параметры, так и модифицируемые показатели, такие как функциональный статус, эхокардиографические, биохимические, гемодинамические параметры. На основе количества баллов шкалы REVEAL пациенты могут быть разделены на категории риска, при этом, чем выше число набранных баллов, тем хуже прогноз пациентов с ЛАГ. Шкала REVEAL создана на основе сложного статического анализа с использованием «взвешивания» каждого параметра в соответствии с его прогностическим значением, независимо от других параметров шкалы. Шкала REVEAL прошла этап внешней валидации в когортах пациентов с ЛАГ, у которых диагноз установлен до включения в регистр, и у пациентов с впервые диагностированной ЛАГ [66]. Пациенты, у которых на фоне назначенной или измененной ЛАГ-специфической терапии наблюдалось уменьшение количества баллов по шкале REVEAL, имели лучший прогноз по сравнению с пациентами, у которых общее число баллов не менялось или даже увеличивалось. Важно подчеркнуть, что именно ответ на проводимую терапию имеет большее значение для прогноза по сравнению с исходными показателями [22, 24, 138]. Несмотря на доказанную эффективность шкалы REVEAL в оценке риска у пациентов с ЛАГ, данная шкала достаточно медленно внедряется в реальную клиническую практику, возможно, в связи с

достаточно большим числом параметров. В дальнейшем была представлена шкала REVEAL 2.0, где добавлена оценка почечной функции и госпитализация в течение  $\leq 6$  мес. [21]. В 2021 г. Benza R. L. и соавт. представили модифицированную шкалу REVEAL 2.0 Lite с использованием только неинвазивных показателей, таких как ФК, дистанция в тесте 6 минутной ходьбы (ДТ6МХ), уровень системного систолического артериального давления, частота сердечных сокращений, оценка уровня биомаркеров и почечной функции (расчетная скорость клубочковой фильтрации); облегченный вариант шкалы по своей эффективности не уступает полной версии шкалы REVEAL [20].

В 2017 г. М. Ноерер и соавт. проанализировали 1588 пациентов с впервые выявленной ЛАГ, включенных в регистр COMPERA, для оценки смертности [123]. Применена сокращенная версия стратегии оценки риска из европейских рекомендаций с использованием следующих переменных: ФК, ДТ6МХ, уровень NT-proBNP, уровень давления в ПП, СИ, SvO<sub>2</sub>. Смертность значительно различалась между тремя уровнями риска ( $p < 0,001$  для всех групп). Во всей популяции пациентов наблюдаемые уровни смертности через 1 год после установления диагноза составили 2,8% в когорте низкого риска ( $n=196$ ), 9,9% в когорте среднего риска ( $n=1116$ ) и 21,2% в группе высокого риска ( $n=276$ ). Кроме того, стратегия оценки риска доказала свою эффективность и при последующем наблюдении [123].

В 2020 году был предложен модифицированный подход, основанный на 4 категориях риска, где промежуточный риск подразделяется на промежуточно-низкий и промежуточно-высокий. Модифицированная стратификация риска с использованием 4-категорий риска, основанной на уточненных пороговых уровнях для ФК, ДТ6МХ и BNP/NT-proBNP, оказалась более чувствительной к прогностически значимым изменениям риска, чем исходная 3-уровневая модель и была внедрена в рекомендациях ERS/ESC 2022г. [126, 135]. Данная модель при ХТЭЛГ не изучалась.

Инструменты прогнозирования рисков в настоящее время не разработаны специально для пациентов с ХТЭЛГ, а шкалы, разработанные для ЛАГ, не могут

быть напрямую применены к пациентам с ХТЭЛГ из-за различий в методах лечения. Хотя прогнозирование риска может не иметь отношения к операбельным пациентам с ХТЭЛГ, оно может иметь значение для пациентов, которые являются кандидатами на консервативную терапию, и в данном контексте были изучены несколько инструментов оценки риска. К ним относится оценка риска по шкале REVEAL [23], таблица оценки риска ESC/ERS 2015 (Инвазивная и Неинвазивная оценка риска по формуле Французского национального регистра, COMPERA / Шведский регистр) [66, 79]. Эти модели показали, что улучшение статуса риска при ХТЭЛГ связано с улучшением не только выживаемости, но и выживаемости без клинических ухудшений [66]. Эти первоначальные результаты позволяют сделать вывод, что важна не только исходная оценка, но и стратификация при последующем наблюдении, в динамике, что позволяет более точно прогнозировать выживаемость.

Еще в одной работе были определены предикторы выживаемости на основе широкого диапазона данных, собранных для исследуемой группы пациентов с ХТЭЛГ, на фоне консервативной терапии [245]. Была разработана новая стратегия прогнозирования риска у пациентов с ХТЭЛГ. Окончательная модель включала следующие переменные: статус риска по шкале COMPERA (низкий, средний или высокий уровень риска), ЛСС  $\leq$  или  $>$  1600 дин $\times$ сек/см<sup>-5</sup>, общий билирубин  $\leq$  или  $>$  38 мкмоль/л и хроническое заболевание почек (ХБП, нет или да). В текущем исследовании была разработана новая стратегия прогнозирования риска, основанная на реальных данных регистра пациентов с ХТЭЛГ, получавших консервативное лечение, и продемонстрировано, что новая модель прогнозирования, которая сочетает в себе метод стратификации риска Swedish/COMPERA с оценкой ЛСС, уровня общего билирубина, наличием или отсутствием ХБП и хорошо зарекомендовала себя в прогнозировании выживаемости у этих пациентов, «Таблица 1.1». Следует отметить, что, несмотря на валидацию шведского метода стратификации рисков / COMPERA, шесть переменных, включенных в страту, также были индивидуально связаны с исходами у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ [54, 263, 277, 298].

Таблица 1.1 – Выживаемость пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в зависимости от количества баллов

Баллы	n	1-летняя выживаемость, % (95% ДИ)	3-летняя выживаемость, % (95% ДИ)	5-летняя выживаемость, % (95% ДИ)
0-3	160	99.4 (98.2-1.00)	95.1 (91.4-99.1)	88.1 (81.3-95.3)
4-5	41	95.1 (88.6-1.00)	78.3 (63.8-96.0)	55.5 (37.3-82.6)
>=6	33	78.8 (66.0-94.0)	59.4 (44.5-79.3)	44.1 (29.2-66.6)

Хорошо известно, что ЛСС является прогностическим фактором для пациентов с ХТЭЛГ [263, 268], что нельзя сказать об уровне общего билирубина и СКФ, которые редко упоминаются как факторы риска у пациентов с ХТЭЛГ. В небольшой выборке из 77 неоперабельных пациентов концентрация общего билирубина оказалась независимым прогностическим предиктором смертности, при этом пациенты с уровнем общего билирубина  $\geq 23,7$  мкмоль/л имели значительно худшую выживаемость [108]. У пациентов с ЛАГ гипербилирубинемия (уровень общего билирубина  $> 1,2$  мг/дл) так же была предиктором смертности [295]. Кроме того, среди биомаркеров, связанных с функцией печени, повышенный уровень общего билирубина может быть самым сильным предиктором неблагоприятного исхода, превосходя трансаминазы по чувствительности к гемодинамическим аномалиям [5]. Подобно печеночной дисфункции, правожелудочковая недостаточность также может быть потенциальным связующим звеном между ХТЭЛГ и ХБП. Почечная недостаточность включена также в оценку риска по шкале REVEAL 2.0, поскольку функция почек является важным предиктором риска для пациентов с ЛАГ [44, 262].

В работе Sandqvist A. и соавт. [263] анализировалась модель стратификации риска для пациентов ЛАГ, предложенной в рекомендациях ESC/ERS 2015 г.[93], у пациентов с ХТЭЛГ. Из Шведского регистра (SPANR) в период с 2008 по 2016 год были включены 250 пациентов с ХТЭЛГ. Стратификация риска, выполненная на исходном уровне и при последующем наблюдении, относила пациентов в зону низкого, промежуточного или высокого риска (ESC/ERS 2015 г). У 32% была

проведена ЛЭЭ в течение последующих 5-6 месяцев после включения в анализ. Показатели выживаемости для пациентов после ЛЭЭ через 1, 3 и 5 лет составили 96%, 92% и 88%, и 90%, 75% и 59% для пациентов, которым ЛЭЭ не проводилась, соответственно. И даже после поправки на статус риска, сопутствующую терапию, пол и возраст прооперированные пациенты ассоциировались с лучшей выживаемостью (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,18–0,82). По сравнению со статусом риска на исходном уровне, 23% улучшились, 65% остались стабильными и 12% ухудшились при последующем наблюдении. Показатели выживаемости 1, 3 и 5 лет составили 97%, 97% и 90% у пациентов из стабильной группы низкого риска; 96%, 90% и 75% у пациентов, состояние которых улучшилось до низкого риска; 91%, 76% и 60% у пациентов со стабильным промежуточным риском; 72%, 56% и 34% у пациентов, состояние которых улучшилось до промежуточного риска; 94%, 86% и 48% у пациентов с ухудшением состояния до среднего или высокого риска; и 80%, 40% и 20% у пациентов из группы стабильно высокого риска ( $p < 0,001$ ) [262]. Примечательно, что 5-летняя летальность неоперабельных пациентов со стабильным профилем низкого риска при последующем наблюдении была аналогична (10%) таковой у пациентов после операции ЛЭЭ (12%). Тогда как в другой работе 3-х летняя выживаемость пациентов с операбельной ХТЭЛГ составляет 90% против 70% у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ [66].

Это исследование показывает, что стратегия оценки риска у пациентов ЛАГ, предложенная в рекомендациях ESC/ERS 2015г., также позволяет прогнозировать риск смертности у пациентов с ХТЭЛГ. Пациенты с профилем низкого риска имели лучший долгосрочный прогноз и выживаемость, чем пациенты с профилями промежуточного или высокого риска. В этом исследовании, а также в ранее проведенных [66, 138] показано, что достижение у пациентов с ХТЭЛГ профиля низкого риска как на исходном уровне, так и при последующем наблюдении, связано с лучшей выживаемостью, чем у пациентов в промежуточном или высоком риске.

## 1.7 Влияние новой коронавирусной инфекции на течение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

31 декабря 2019 г. появилось первое сообщение о случаях пневмонии неизвестной этиологии в г. Ухань (КНР). 9 января 2020 г. Китайский центр по контролю и профилактике болезней сообщил об обнаружении агента, вызывающего эти пневмонии. Им оказался новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2). Заболевание, которое вызывает этот вирус, названо COVID-19. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19. Обсервационные исследования, проведенные в Китае в начале пандемии, показали, что пациенты с сопутствующими заболеваниями были особенно уязвимы к осложнениям, вызванным инфекцией SARS-CoV-2, и подвергались высокому риску тяжелого заболевания и смертности [127]. Общенациональные данные стационарного лечения из Германии показывают, что умершие госпитализированные пациенты чаще были пожилыми ( $\geq 70$  лет), с более высоким индексом коморбидности Чарльсона по сравнению с выжившими и чаще страдали сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ГБ 52%, ИБС 23% и ХСН 31%) [120].

ТЭЛА — известное осложнение инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19), предполагающее худший прогноз [115]. COVID-19 приводит к гипервоспалительному состоянию, которое вызывает аномальную активацию системы свертывания крови и прямое повреждение эндотелия, приводящее к тромбозу. Сообщалось об усилении нейтрофильной инфильтрации легочных капилляров и тромбозе мелких сосудов в серии аутопсий пациентов с COVID-19, несмотря на профилактическую антикоагулянтную терапию [48, 194]. Но до сих пор нет четких данных о увеличении заболеваемости ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА на фоне COVID-19. В работе Franco-Moreno и соавт. [87] ретроспективно включили пациентов, госпитализированных с ТЭЛА с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2022 г. С клинической точки зрения у пациентов с COVID-19 традиционные факторы риска ТЭЛА отсутствовали. При этом по аналитическим

данным чаще встречались маркеры системного воспаления, также у пациентов с COVID-19 наблюдался более дистальный характер поражения легочных сосудов, чаще поражались сегментарные и субсегментарные легочные артерии. В течение первых 6 мес после прекращения антикоагулянтной терапии рецидивов ВТЭ не было у пациентов с COVID-19 и 37 (12,1%) в когорте без COVID-19 (12 пациентов с спровоцированной ТЭЛА и преходящим фактором риска и 25 пациентов с неспровоцированной ТЭЛА). Частота ХТЭЛГ составила 7,7% (9/116) у пациентов с COVID-19 и 11,1% (34/305) в контрольной группе при медиане наблюдения 6 месяцев. Данных о течении ХТЭЛГ после перенесенной новой коронавирусной инфекции мало, они достаточно противоречивы, представлены в «Таблице 1.2».

Таблица 1.2 – Исследования, сообщающие об инфицировании COVID-19 среди пациентов с легочной гипертензией

Исследователи	Тип легочной гипертензии	Заболеваемость COVID-19	Частота госпитализации	Летальность
Sulica и др., [290] , 2021 г.	ЛАГ + ХТЭЛГ	3,1%	81,8%	45,4%
Horn и др.,[128] 2020 г.	ЛАГ	нет данных	53,8%	7,7%
Scuri и др., [271] 2020 г.	ЛАГ	нет данных	100%	0%
Belge и др., [18] 2020 г.	ЛАГ + ХТЭЛГ	нет данных	70%	19%

Продолжение таблицы 1.2

Исследователи	Тип легочной гипертензии	Заболеваемость COVID-19	Частота госпитализации	Летальность
Lee и др.,[195] 2020 г.	ЛАГ + ХТЭЛГ	0,29%	30%	12%
Farmakis и др.,[81] 2022 г.	ЛАГ + ХТЭЛГ	3,6%	44,4%	22,2%
Badagliacca и др.,[11] 2022 г.	ЛАГ	0,46%	45%	45%
Godinas и др.,[106] 2021 г.	ЛАГ + ХТЭЛГ	1%	нет данных	нет данных
Montani и др.,[217] 2022 г.	ЛАГ + ХТЭЛГ	2,7%	59,7%	24,6%

В начале пандемии предполагалось, что пациенты с ХТЭЛГ могут подвергаться повышенному риску осложнений и, следовательно, худших исходов после перенесенной COVID-19. Отдельного анализа у пациентов с ХТЭЛГ нет, как правило они анализировались совместно с пациентами с ЛАГ, учитывая общность патофизиологических процессов [81]. В настоящее время имеются ограниченные данные о течении основного заболевания у пациентов с ЛГ после перенесенной COVID-19, и в частности у пациентов с ХТЭЛГ, что приводит к отсутствию, основанного на доказательствах, руководства по ведению этой конкретной популяции пациентов и надежному прогнозированию клинического течения. Ранние исследования в ходе пандемии показали противоречивые результаты в отношении исхода у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ и предположили, что инфекция SARS-CoV-2 может иметь благоприятный исход в этой популяции. Серия случаев 13 пациентов из более чем 32 экспертных центров ЛГ США в конце марта 2020 года показала, что искусственная вентиляция легких потребовалась только у 3

пациентов, при этом только один пациент умер [128]. Точно так же в серии случаев из 4 пациентов в регионе Ломбардия в Италии ни у одного из пациентов не развилась острая правожелудочковая недостаточность, и все они выжили [271]. Наконец, серия случаев из Испании, включающая 10 пациентов с ЛАГ (7 из них в статусе низкого риска), показала, что 70% пациентов нуждались в госпитализации, и ни один из них не умер, что является неожиданно благоприятным исходом [227]. Эти результаты позволили исследователям сформировать гипотезу о том, что определенные патофизиологические особенности ЛАГ, а также преимущества, связанные с таргетной терапией ЛАГ, могут привести к защитному эффекту при COVID-19. Предполагаемые механизмы включали снижение проникновения вируса за счет снижения экспрессии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2 при ЛАГ, ослабленный ответ на изменения легочной перфузии из-за базальной аномальной легочной перфузии при ЛАГ и хроническое лечение сосудорасширяющими средствами, особенно защитный эффект АЭР против острого респираторного дистресс-синдрома.

При опросе пациентов в начале пандемии COVID-19 у 47% пациентов не было новых симптомов или обострения ранее известных симптомов. Большинство симптомов, о которых сообщали пациенты, были неспецифическими. 815 (76%) пациентов оценили свое физическое состояние как стабильное, 155 (14%) отметили ухудшение и 40 (4%) улучшение, а 63 (6%) не ответили на вопрос. Из 155 пациентов, у которых наблюдалось ухудшение состояния, 54 % связывали его с ЛГ (8 % от общего числа участников), 50 % с отсутствием активности из-за изоляции (7 % от общего числа), 41 % с тревогой и депрессией (6 % от общего числа участников), 11% (2% от общего числа) к отсутствию лекарств и только 10% связывали ухудшение непосредственно с COVID-19 (1% от общего числа) [106]. По нашим данным после перенесенной COVID-19 субъективное ухудшение симптомов ХТЭЛГ отмечено у 30 (48,4%) пациентов, содержание в крови гемоглобина, насыщенного кислородом, до и после COVID-19 составило 94 [90;96] и 90 [85; 94] % соответственно. Госпитализация потребовалась 33 (53,2%) пациентам (в среднем – 10 койко-дней (у 30,3% пациентов)), минимально – 4 дня

(3,03% пациентов), максимально – 20 дней (в 6,06 % случаев). Летальных исходов не зафиксировано [339].

Наиболее крупное проведенное исследование включало 211 пациентов с прекапиллярной ЛГ (среди них 20% пациентов с диагнозом ХТЭЛГ) и подтвержденным COVID-19 с февраля 2020 г. по апрель 2021 г. [18]. При обследовании 47 центров ЛГ из 28 стран мира (включая 18 стран Европы) было зарегистрировано 70 случаев COVID-19 среди пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ с 17 апреля 2020 г. по 10 мая 2020 г. Что касается пациентов с ХТЭЛГ, то 73 % были неоперабельными или имели резидуальную ЛГ после операции ЛЭЭ, 18 % ожидали БАП ЛА и 9 % – операцию ЛЭЭ. Большинство пациентов получали комбинированную ЛАГ-специфическую терапию (59%), монотерапию принимали 21% пациентов. Очень немногие пациенты получали иммуносупрессивную терапию (4%). Результаты этого международного исследования показывают, что лишь немногие пациенты с ЛАГ и ХТЭЛГ нуждались в госпитализации в отделения интенсивной терапии или в инвазивной вентиляции легких, и ни один из них не подвергался лечению экстракорпоральной мембранной оксигенации, в отличие от других пациентов с сопутствующими респираторными или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Лечение COVID-19 в большинстве случаев состояло из антибиотиков (41%, включая 20% азитромицина), за которыми следовали гидроксихлорохин или хлорохин (31%), лопинавир или ритонавир (14%), итраконазол (1%) и другие виды лечения, включая тоцилизумаб, метилпреднизолон, микофенолат, фавипиравир и ритуксимаб (14%); ни один из них не получал ремдесивир/GS-5734 (n=70). Летальность во всех случаях (n=70) составила 19%, при ЛАГ — 20%, при ХТЭЛГ — 14%. Наблюдаемый коэффициент летальности, рассчитанный как количество смертей на 100 зарегистрированных случаев, составил 19%.

Опрос в США проводился с 17 апреля 2020 г. по 1 мая 2020 г. среди 58 руководителей экспертных клиник ЛГ. Всего было зарегистрировано 50 пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ с подтвержденным COVID-19; кумулятивная заболеваемость COVID-19 среди этой популяции была аналогична одновременной на тот момент

кумулятивной заболеваемости COVID-19 среди населения США в целом. Результаты были такие же как в европейской когорте, поскольку 30% пациентов были госпитализированы (22% в отделения интенсивной терапии), 12% пациентов умерли [195].

Недавно проведенное исследование среди 9 экспертных центров ЛГ в Греции, в общей сложности у 499 пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ, охватывающее более длительный период пандемии, с конца февраля 2020 г. (начало пандемии в Греции) до конца августа 2021 г [80]. Было сообщено о 18 случаях ЛАГ или ХТЭЛГ и COVID-19. Таким образом, заболеваемость COVID-19 у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ составила 3,6%, что ниже, заболеваемости в 4,8% среди населения Греции в целом. Частота госпитализаций составила 44,4%, а летальность — 22,2% (2/12 больных).

В работе французских исследователей 211 пациентов с прекапиллярной ЛГ (в том числе 47 с ХТЭЛГ) перенесли COVID-19, из них 40,3% находились на амбулаторном лечении, 32,2% находились на стационарном лечении, а 27,5% находились в отделении интенсивной терапии [217]. Среди госпитализированных больных (n = 126) 54,0% получали кортикостероиды, 37,3% высокопоточный кислород и 11,1% инвазивную вентиляцию легких. Правожелудочковая и острая почечная недостаточность встречались у 30,2% и 19,8% больных соответственно. 52 пациента (все госпитализированы) умерли от COVID-19. Общая смертность составила 24,6%, а внутрибольничная — 41,3%. Умершие были преимущественно мужчины, более старшего возраста, с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет (СД), хронические респираторные заболевания, ГБ итд) и имели более тяжелую ЛГ при последней оценке, предшествующей диагностике COVID-19 (в с точки зрения ФК и Т6МХ;  $p < 0,05$ ). Применение ЛАГ-специфической терапии было сходным между выжившими и умершими.

Наконец, в итальянском общенациональном многоцентровом исследовании заболеваемость COVID-19 во время первого пика пандемии (март–май 2020 г.) была сопоставима с общей популяцией, однако смертность составила 45% (9 пациентов из 20 пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2) [11].

Примерно такой же уровень смертности отмечался при ретроспективном анализе в Центре легочной гипертензии в Нью-Йорке: 63,6% пациентов нуждались в интенсивной терапии, а общая смертность составила 45,45% [290].

В совокупности вышеупомянутые результаты показывают, что более ранние данные и более поздние наблюдения не совпадают и что ЛГ является серьезным сопутствующим заболеванием, которое может привести к неблагоприятным исходам во время COVID-19. Вероятнее всего, дополнительные сопутствующие заболевания у пациентов с ЛГ (такие как СД, ожирение и сердечно-легочные заболевания), а также пожилой возраст играют важную роль в тяжести основной патологии. Также большинство пациентов с ЛГ были очень осторожны в отношении инфекции SARS-CoV-2, строго следуя рекомендациям по социальному дистанцированию и изоляции из-за осознания возможного риска развития тяжелых осложнений.

С другой стороны, были предположения о потенциальном защитном эффекте таргетной терапии ЛАГ при COVID-19. Horn E.M. и соавт. высказали гипотезу, что механизмы легочной васкулопатии при применении ЛАГ-специфических препаратов оказывают протективное действие при заражении пациентов. Данные препараты обладают спектром эффектов, направленных на обратное ремоделирование легочных сосудов, при вирусной инфекции они могут снизить воспалительный ответ, относительную гипоксемию, возможно их влияние и на репликацию вируса [128]. Использование ЛАГ-специфических препаратов, при лечении COVID-19 у пациентов без исходной ЛАГ имеет теоретическую основу благодаря их доказанному противовоспалительному действию [242]. Однако их использование также может быть опасным, поскольку у пациентов с поражениями легких они могут привести к увеличению несоответствия вентиляции/перфузии и снижению оксигенации крови. Некоторые клинические исследования показали положительные результаты использования ингаляционных вазодилататоров (ингаляционный эпопростенол, илопрост или NO), однако их использование еще не изучено в РКИ [207, 216, 242, 287]. Кроме того, отсутствуют исследования по применению АЭР или ИФДЭ-5 при тяжелом течении COVID-19 без исходной ЛАГ

[42]. Только недавно неконтролируемое исследование у 25 пациентов с пневмонитом на фоне COVID-19 показало хорошую переносимость силденафила с улучшением показателей ЭхоКГ и биомаркеров крови, без ухудшения гемодинамики, оксигенации и вентиляции мертвого пространства [209].

Несомненно, пандемия COVID-19 изменила общепринятые стандарты оказания медицинской помощи пациентам с ХТЭЛГ. У всех пациентов следует проводить оценку, с одной стороны, риска возможного заражения COVID-19 при поступлении в стационар или амбулаторном визите в поликлинику. С другой стороны, у пациентов с высокой вероятностью наличия ХТЭЛГ следует принимать во внимание тот факт, что своевременное решение вопроса об операбельности и/или начала специфического лечения, направленного на снижение риска прогрессирования заболевания является важным аргументом в пользу завершения обследования и тщательной оценки степени риска. Поэтому предельно важным является необходимость в выявлении пациентов, которым необходима неотложное обращение за узкоспециализированной помощью в экспертный центр.

## **1.8 Мультимодалый подход к лечению пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией**

### **1.8.1 Место различных видов антикоагулянтной терапии в лечении пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией**

Согласно современным рекомендациям, всем пациентам с ХТЭЛГ рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия [93, 135, 334, 359]. Хотя эффективность и безопасность АВК хорошо известна при фибрилляции предсердий и острой ТЭЛА, их соотношение риск / польза при ХТЭЛГ в значительной степени неизвестно. Более того, не существует данных в поддержку растущей популярности прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в использовании у пациентов с ХТЭЛГ, несмотря на то, что они заменяют использование АВК во многих центрах ХТЭЛГ.

Однако, традиционно чаще всего АВК используются для лечения пациентов

ХТЭЛГ [119, 153]. Henkens IR. и соавт. [119] сообщили о частоте серьезных кровотечений 2,4% на человека в год, а в работе Jujo-Sanada T. и соавт. [153] количество больших кровотечений и рецидива ВТЭ 5% и 1,2% / человека в год, соответственно, у пациентов с ХТЭЛГ, получавших АВК.

В последние годы во всем мире для лечения острой ТЭЛА было одобрено четыре ПОАК (эдоксабан, ривароксабан, дабигатран и апиксабан). Следует сказать, что эдоксабан на территории Российской Федерации (РФ) не зарегистрирован. Крупномасштабные исследования при острой ВТЭ, показали, что ПОАК были столь же эффективными в предотвращении ВТЭ, что и АВК, но с меньшим количеством осложнений, таких как большие кровотечения [37, 270, 306]. Учитывая сходную эффективность, потенциал низкого профиля побочных эффектов, а также удобство применения ПОАК, число пациентов с ХТЭЛГ на ПОАК растет, а в некоторых странах в настоящее время заменяет использование АВК [37]. Учитывая ограниченные данные относительно безопасности и эффективности АВК при ХТЭЛГ и все большее использование ПОАК, оценка антикоагулянтной терапии при ХТЭЛГ является оправданной.

На сегодняшний день исследование Bunclark K. и соавт. является крупнейшим для оценки эффективности и безопасности применения ПОАК при операбельной ХТЭЛГ и первым, в котором напрямую сравниваются АВК и ПОАК. 794 пациента находились на терапии АВК и 206 принимали ПОАК. Значительные улучшения гемодинамики и функционального статуса наблюдались после ЛЭЭ, при этом послеоперационные исходы не зависели от вида антикоагулянтной терапии (значение  $p > 0,05$ ). Рецидивирующая ВТЭ была пропорционально выше при использовании ПОАК (4,6% / человеко-год), чем при АВК (0,76% / человеко-год) ( $p = 0,008$ ), но частота кровотечений не различалась ( $p = 1,0$ ). Также вид антикоагулянтной терапии не являлся независимым предиктором выживаемости [39].

В работе Zhu YJ и соавт. частота рецидивов ВТЭ составила 1,84 на 100 человеко-лет у пациентов, получавших ПОАК, по сравнению с 1,05 на 100 человеко-лет у пациентов, получавших варфарин, что сопровождалось

аналогичными кривыми кумулятивной частоты рецидивов ВТЭ (ОШ 1,71; 95% ДИ 0,47-6,29;  $p = 0,420$ ). Кроме того, частота клинически значимых кровотечений составляла 2,83 на 100 человеко-лет по сравнению с 1,12 на 100 человеко-лет у пациентов, получавших ПОАК и варфарин, что дает аналогичные кривые совокупной заболеваемости (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,35–1,47;  $p = 0,367$ ) [333].

Hayashi H. и соавт. провели анализ 120 пациентов с ХТЭЛГ, из них 70 пациентов получали АВК, а остальные 50 пациентов – ПОАК (эдоксабан  $n = 20$ , ривароксабан  $n = 16$ , апиксабан  $n = 14$ ). В течение среднего периода наблюдения ( $612 \pm 376$  дней) у 1 пациента (1,4%) был рецидив ВТЭ в группе АВК и у 4 пациентов (8%) в группе ПОАК. Ни у одного из пациентов на ПОАК не было кровотечений, тогда как в группе на АВК у 3 пациентов (4,3%) было кровотечение. Не было значительных различий в эффективности и безопасности между двумя группами, что позволяет сделать вывод о том, что ПОАК могут быть сопоставимы с АВК у пациентов с ХТЭЛГ [118].

Jeong I. и соавт. из Калифорнийского университета в Сан-Диего выполнили ретроспективный гистопатологический анализ 405 образцов после ЛЭЭ. 166 пациентов (41%) принимали ПОАК, а 239 (59%) - АВК. Признаки острых или подострых тромбов наблюдались у 16 (6,7%) пациентов в группе АВК по сравнению с 22 (13,3%) пациентами в группе ПОАК. После поправки на возраст, расу, пол и наличие АФС ОШ использования ПОАК и наличия недавних тромбов составило 2,34 (95% ДИ 1,09–5,01,  $p = 0,028$ ). Авторы пришли к выводу, что у пациентов, которым проводилась ЛЭЭ на терапии ПОАК вероятность удаления связанных острых или подострых тромбов во время операции была в два раза выше, чем у пациентов, получавших традиционную антикоагулянтную терапию. Это поднимает вопросы безопасности и эффективности ПОАК при лечении ХТЭЛГ [149]. Некоторые из наиболее важных ограничений упомянутых выше исследований - это ретроспективный характер, относительно небольшое количество пациентов.

Sena S. и соавт. также провели ретроспективный анализ 501 пациента с ХТЭЛГ в период с 2011 по 2018 год с целью документирования эффективности и

безопасности ПОАК. Оценивалась смерть от всех причин, большие кровотечения и рецидив ВТЭ. Смертность от всех причин составила 13,7% в группе АВК по сравнению с 9,7% в группе пациентов, принимавших ривароксабан, при этом более тщательный анализ показал, что это обусловлено большими кровотечениями (4,5% на АВК против 2,2% на ПОАК,  $p = 0,03$ ). У 10,8% пациентов, принимавших АВК, был рецидив ВТЭ по сравнению с 8,9% в группе ривароксабана. Авторы пришли к выводу, что ПОАК представляют собой безопасную и эффективную альтернативу для пациентов с ХТЭЛГ [274].

Следует подчеркнуть, что ни одно из исследований не было рандомизированным.

В «Таблице 1.3» суммированы преимущества и недостатки применения ПОАК у пациентов с ХТЭЛГ по имеющимся на данный момент исследованиям [238].

Таблица 1.3 – Преимущества и недостатки ПОАК при ХТЭЛГ

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Безопасность и эффективность хорошо изучены при лечении острой ВТЭ</li> <li>➤ Удобство для пациентов</li> <li>➤ Отсутствие необходимости в лабораторном контроле</li> <li>➤ Меньшее количество межлекарственных взаимодействий</li> <li>➤ Отсутствие диетических ограничений</li> <li>➤ Отсутствие необходимости перед инвазивном вмешательстве в “мост-терапии”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Отсутствие РКИ, доказывающих эффективность и безопасность у пациентов с ХТЭЛГ</li> <li>➤ Недостаточная эффективность у пациентов с тромботическим АФС, который часто является причиной развития ХТЭЛГ</li> <li>➤ Ретроспективных данными с контрастными доказательствами в отношении рецидива ВТЭ</li> <li>➤ Назначение ПОАК может быть лимитировано у пациентов с ХТЭЛГ с почечной или печеночной недостаточностью</li> <li>➤ Возможные лекарственные взаимодействия с некоторыми препаратами для лечения ЛАГ (например, риюцигуат)</li> </ul>

Как известно, отдельную когорту составляют пациенты с ХТЭЛГ на фоне АФС, которые требуют тщательного подбора антикоагулянтной терапии. В 2019 г. опубликованы обновленные рекомендации по диагностике и лечению АФС у

взрослых [300]. В соответствии с рекомендациями, АФС - это системное аутоиммунное заболевание с широким спектром сосудистых и акушерских проявлений, связанных с тромботическими и воспалительными механизмами. Антифосфолипидные антитела могут быть одного из трех типов: волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, антитела против  $\beta 2$  гликопротеина I, согласно современным лабораторным критериям для АФС.

Недавние наблюдательные ретроспективные и рандомизированные исследования пациентов с АФС сообщили о неприемлемой частоте повторных тромбоэмболических событий, особенно ишемического инсульта при применении ривароксабана [151, 234].

В ретроспективном когортном анализе японские исследователи сравнили результаты пациентов, которые принимали ПОАК (12 пациентов, принимавших эдоксабан, 5 - ривароксабан и 1 - апиксабан) и 36 пациентов, принимавших АВК, все пациенты были с подтвержденным диагнозом АФС. Все три критерия АФС присутствовали у 33% пациентов, принимавших ПОАК, и у 38% пациентов, принимавших АВК. Первичной конечной точкой была бессобытийная 5-летняя выживаемость. Обнаружено, что группа пациентов, получавших ПОАК имела значительно более короткий период бессобытийной выживаемости по сравнению с пациентами, принимавших АВК; авторы пришли к выводу, что ПОАК не следует рекомендовать для рутинного использования при АФС [266].

Напротив, в рандомизированном исследовании Cohen H. и соавт. обнаружили, что после 6 месяцев лечения ривароксабаном у пациентов с предшествующей острой ВТЭ и АФС не развились тромботические события, однако они изучали пациентов с АФС низкого риска (одно- или двукратно положительные антитела к АФС и без предшествующего анамнеза артериальных тромботических событий); первичной конечной точкой была процентное изменение эндогенного тромбинового потенциала, а не клинических тромботических событий [52].

В мае 2019 года Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМЕА) выпустило новое руководство, в котором ПОАК не рекомендуются пациентам с

тромботическим эпизодом в анамнезе и с подтвержденным диагнозом АФС, учитывая, что прием ПОАК может быть связан с увеличением риска повторных тромбоэмболических событий [82]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) также недавно обновило свои рекомендации, изменив листок-вкладыш для апиксабана и ривароксабана, поддерживая рекомендации ЕМЕА [82]. Поскольку до настоящего времени нет убедительных данных, сравнивающих эффективность и безопасность АВК и ПОАК при ХТЭЛГ на фоне АФС, в настоящее время АВК остаются антикоагулянтами выбора для этой группы пациентов.

Декомпенсированная правожелудочковая сердечная недостаточность при ХТЭЛГ со значительным снижением СВ может привести к почечной и печеночной недостаточности. Требуется особая осторожность при использовании ПОАК при тяжелой почечной и печеночной недостаточности. Следует учитывать потенциальный риск серьезных кровотечений при дисфункции печени из-за острой недостаточности ПЖ, вследствие биоаккумуляции определенных ПОАК и АВК [58]. Выведение из печени апиксабана, ривароксабана, эдоксабана и дабигатрана составляет 75%, 65%, 50% и 20% соответственно [243].

К сожалению, отсутствуют данные о конкретных факторах риска, влияющих на развитие острой почечной недостаточности у пациентов с ХТЭЛГ, принимающих АВК, тем не менее, предполагается, что при развитии тяжелой почечной дисфункции может возникнуть чрезмерная антикоагуляция и супратерапевтические уровни МНО, повышающие риск серьезных кровотечений. Таким образом, необходимо рассмотреть возможность тщательного пересмотра альтернативных стратегий антикоагуляции (например, переход на нефракционированный гепарин). Кроме того, отмена некоторых ПОАК показана пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (с клиренсом креатинина  $\leq 15$  мл/мин у пациентов, принимающих ривароксабан, эдоксабан и апиксабан, и клиренсом креатинина  $<30$  мл / мин у пациентов, принимающих дабигатран) [314].

Антикоагулянтная терапия остается краеугольным камнем в лечении пациентов с ХТЭЛГ. До недавнего времени основными пероральными

антикоагулянтами в лечении пациентов с ХТЭЛГ были АВК, но с быстрым внедрением ПОАК в лечение и профилактику ВТЭ они стали привлекательной альтернативой и в лечении пациентов с ХТЭЛГ, несмотря на отсутствие четких данных о безопасности и эффективности у этой категории пациентов. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований, которые позволят собрать более убедительные доказательства, предоставив ценную информацию клиницистам, утверждая место ПОАК в лечении пациентов с ХТЭЛГ.

### **1.8.2 Оценка операбельности. Характеристика технически операбельных больных**

Решение об операбельности больного должно приниматься в экспертном центре по проблеме ЛАГ/ХТЭЛГ, имеющем достаточный опыт выполнения ЛЭЭ, БАП ЛА, а также опыт в назначении и оценки эффективности ЛАГ-специфической терапии.

ХТЭЛГ является уникальной формой ЛГ, поскольку оперативное вмешательство может быть потенциально излечивающим, в связи с этим в настоящее время стандартом лечения ХТЭЛГ является операция ЛЭЭ [93, 135, 334, 359, 365]. По этой причине участие кардиохирурга, имеющего достаточный опыт подобных операций, обязательно при обсуждении лечебной стратегии у пациента с ХТЭЛГ [162]. Операбельность пациента зависит от сочетания многих факторов: опыта команды центра, технической доступности поражения легочной артерии (анатомический тип поражения) и соответствия объема поражения легочной артерии степени тяжести ЛГ, а также от значимости сопутствующей патологии больного [62, 193, 198, 202].

Важно отметить, что в случае отказа от операции у потенциально операбельного больного с проксимальным вариантом поражения легочной артерии (главные и долевыми ветви легочной артерии) пятилетняя выживаемость значительно снижается и составляет 53% против 83% в случае прооперированных пациентов [244]. Этот факт подчеркивает значимость оценки возможности

выполнения ЛЭЭ в случае каждого пациента с ХТЭЛГ. В случае неоперабельности, больной должен быть консультирован мультидисциплинарным консилиумом другого экспертного центра по легочной гипертензии.

В центрах ХТЭЛГ исходы хирургических вмешательств благоприятны, уровень периоперационной смертности  $<2,5\%$  благодаря улучшенному лечению сердечных и легочных осложнений и хорошо зарекомендовавшему себя использованию экстракорпоральной мембранной оксигенации. В международном регистре ХТЭЛГ сообщается о госпитальной летальности  $4,7\%$ , а в центре с наибольшим опытом лечения ЛЭЭ этот показатель составляет всего  $2,2\%$  [202]. По результатам международного регистра по ХТЭЛГ трехлетняя выживаемость у пациентов после ЛЭЭ составила  $89\%$  и  $70\%$  у тех, кому не проводилось оперативное лечение, несмотря на аналогичную тяжесть в отношении функционального и гемодинамического статуса на момент постановки диагноза [65].

Согласно данным американского регистра (US-СТЕРН-R)  $87,2\%$  пациентов с ХТЭЛГ были признаны операбельными. Неоперабельные пациенты были старше, чаще имели в анамнезе тромбоз глубоких вен, не О (I) группу крови, наследственные тромбофилии, ХОБЛ и/или рак в анамнезе [159]. По сравнению с данными Европейского регистра ХТЭЛГ, средний возраст пациентов в US-СТЕРН-R был моложе (59 лет против 63 лет), но по функциональному статусу пациенты в обоих регистрах были сопоставимы. Время с момента появления первых симптомов до постановки диагноза ХТЭЛГ составило в среднем  $14,1$  мес:  $14,9$  мес у операбельных и  $13,1$  мес у неоперабельных больных ( $p=0,4051$ ). Среднее время от последней ТЭЛА до постановки диагноза ХТЭЛГ составило  $12,5$  мес:  $12,0$  мес для операбельных и  $13,9$  мес для неоперабельных пациентов ( $p=0,3609$ ). Наиболее частыми жалобами были ( $n=676$ ): одышка ( $99,1\%$ ), отеки нижних конечностей ( $40,5\%$ ), утомляемость ( $31,5\%$ ), боль в груди ( $15,3\%$ ), обмороки ( $13,7\%$ ); достоверных различий у неоперабельных и операбельных пациентов не было. На момент постановки диагноза большинство пациентов относились к ФК III или IV. Операбельные пациенты не отличались от неоперабельных по характеру и частоте

жалоб, а также по ФК, хотя ДТ6МХ у них, как правило, была больше, что могло быть связано с исходно более молодым возрастом. В целом среди пациентов с ХТЭЛГ группа крови не О(І) встречалась чаще (76,0% среди всех пациентов с ХТЭЛГ: 79,5% - у операбельных, 68,4%- у неоперабельных пациентов,  $p = 0,0255$ ), чем в общей популяции (45–70% в Европе и Канаде).

Показаниями к операции ЛЭЭ являются: верифицированный диагноз ХТЭЛГ, доказанный тромбоэмболический генез ЛГ при соответствующих изменениях легочных артерий, ЛСС  $>300$  дин $\times$ сек/см $^{-5}$ , при этом срДЛА  $>25$  мм рт. ст. В клиниках экспертного уровня ЛЭЭ выполняются при более низких показателях ЛСС (ЛГ при нагрузке), если больной не удовлетворен качеством жизни [93, 334, 359]. ЛСС является одним из важных факторов, который обязательно оценивается в рамках предоперационного обследования. Было установлено, что у больных с ЛСС более 1000 дин $\times$ сек/см $^{-5}$  смертность была в 3–4 раза выше по сравнению с группами больных с меньшими величинами этого показателя. Очень высокое ЛСС, которое не соответствует томографическим и ангиографическим изменениям, может свидетельствовать о необратимой артериопатии, что, в свою очередь, может привести к неэффективному снижению ДЛА, послеоперационным осложнениям или смерти [202]. Для прогнозирования и оценки рисков оперативного вмешательства возможно использование ангиографического индекса поражения ЛА по данным МСКТ-ангиопульмонографии. При анализе послеоперационных результатов выявлено, что пациенты с высоким ЛСС  $\geq 1000$  дин $\times$ сек/см $^{-5}$  и ангиографическим индексом поражения менее 50% чаще имели осложненное течение послеоперационного периода [348].

Оптимальными показателями после выполнения ЛЭЭ являются: показатель внутрибольничной летальности  $<5\%$ , выживаемость 90% через 3 года, улучшение ФК и качества жизни. В настоящее время в ведущих клиниках мира послеоперационная летальность составляет около 5%. При этом с накоплением опыта при лечении больных с ЛСС  $<12,5$  единиц Вуда предполагаемая летальность может быть  $<1,6\%$ , при возрастании ЛСС  $>12,5$  единиц Вуда летальность

возрастает до 6–8%; у пациентов с дистальным поражением в возрасте старше 70 лет летальность повышается до 8–10% [162].

Kerr КМ. и соавт. представили отчет о 750 пациентах из 30 экспертных центров по проблеме ХТЭЛГ в США. Были описаны различия в исходных характеристиках и результатах годовичного наблюдения между операбельными и неоперабельными пациентами. Данные продемонстрировали, что операбельные и неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ представляют собой разные формы заболевания. При оценке операбельности выделяется особая подгруппа пациентов с ХТЭЛГ, которые моложе, чем неоперабельные пациенты, у них группа крови, отличная от группы О (I), они с большей вероятностью страдают ожирением, имеют тромбоз глубоких вен в анамнезе или тромбофилию, и с меньшей вероятностью есть указания на онкологический процесс в анамнезе или сопутствующую ХОБЛ. Одним из основных выводов авторов является то, что пациенты, перенесшие ЛЭЭ, имеют наиболее благоприятные исходы с низким уровнем 30-дневной смертности, равным 3,9% и ФК I/II у 82,9% пациентов через год [159]. Отчет представляет интерес, поскольку база данных отражает эволюцию медикаментозных и хирургических подходов, в том числе одобрение на рынке риоцигуата и подкожного трепростинила (который на территории РФ не представлен), а также усовершенствование процедуры БАП ЛА с момента последней более крупной публикации на эту тему из Европейского регистра по ХТЭЛГ в 2011 г. [235].

### **1.8.3 Возможности применения специфической терапии в период предоперационной подготовки**

Отсутствуют убедительные доказательства, свидетельствующие о пользе назначения ЛАГ-специфической терапии в предоперационном периоде у пациентов с операбельной ХТЭЛГ. Тем не менее, иногда лечение ЛАГ-специфическими препаратами рассматривается в качестве «бридж-терапии» перед

ЛЭЭ у пациентов в частности с высоким ЛСС перед операцией после оценки мультидисциплинарной командой специалистов в экспертном центре.

Появляется все больше данных, демонстрирующих положительный эффект сочетанного применения медикаментозной терапии и хирургического лечения [64]. Существует доказательная база применения этих подходов, в случае если у пациента после ЛЭЭ сохраняются симптомы, а уровень срДЛА составляет более 30 мм рт. ст. Последовательная комбинированная терапия была разрешена в таких РКИ, как MERIT-1 [99] и STREPH [261]. По аналогии с ЛАГ [94, 135, 334, 359] в настоящее время в экспертных центрах рассматривается начальная двойная пероральная комбинированная терапия для тяжелых пациентов с ХТЭЛГ. В работе M.C.J. van Thor 45% пациентов получали монотерапию, преимущественно АЭР или ИФДЭ-5. Несмотря на худшие исходные клинические и гемодинамические характеристики в группе комбинированной терапии, выживаемость была сходной по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию, независимо от используемой стратегии комбинированной терапии [308]. По нашим данным после верификации диагноза большинство пациентов (64,4% неоперабельных и 84,9% операбельных пациентов с ХТЭЛГ) получают монотерапию силденафилом (72,8%) и риоцигуатом (46,7%) [338].

Вопрос о потенциальной роли ЛАГ-специфической терапии до ЛЭЭ («бридж- терапия») у операбельных пациентов с ХТЭЛГ остается открытой. Хорошо известно, что дооперационное ЛСС является предиктором послеоперационной летальности [202]. Соответственно, использование специфической терапии, у пациентов с высоким предоперационным ЛСС теоретически может улучшить легочную гемодинамику перед операцией и потенциально снизить заболеваемость и смертность, связанные с ЛЭЭ. В Международном регистре ХТЭЛГ, включавшем 386 прооперированных больных, наблюдалась почти линейная зависимость между дооперационным ЛСС и госпитальной летальностью [208]. В двух сериях случаев были изучены в общей сложности 21 пациента, которым до ЛЭЭ проводили терапию парентеральным простаноидом-эпопростенолом. Отмечалось улучшение параметров центральной

гемодинамики до ЛЭЭ, но после ЛЭЭ достоверных различий по гемодинамическому статусу не наблюдалось по сравнению с контрольной группой [34, 224]. В исследовании, включавшем 25 пациентов с ЛСС  $>900$  дин $\times$ сек/см $^{-5}$ , предварительное лечение бозентаном в течение 16 недель продемонстрировало снижение ЛСС и срДЛА до ЛЭЭ, но разницы в параметрах центральной гемодинамики после ЛЭЭ по сравнению с контрольной группой не было выявлено [250]. В этом исследовании 4 пациента умерли во время или сразу после ЛЭЭ ( $n=1$  (7,6%) в группе бозентана и  $n=3$  (25%) в контрольной группе). Jensen и соавт. [148] оценивали влияние ЛАГ-специфической терапии на гемодинамику до ЛЭЭ и исходы после ЛЭЭ. Для этого анализа испытуемые были разделены на две группы: получавшие специфическую терапию до направления на ЛЭЭ и не получавшие (контрольная группа). Авторы показали, что использование ЛАГ-специфических препаратов отсрочивало время обращения за ЛЭЭ с минимальным улучшением дооперационного срДЛА. Кроме того, их использование не приводило к каким-либо различиям в гемодинамике или исходах после ЛЭЭ. В Международном регистре ХТЭЛГ 29% операбельных пациентов с ХТЭЛГ получали ЛАГ-специфическую терапию до ЛЭЭ. У этих пациентов гемодинамический профиль был более тяжелым, чем у тех, кто не получал специфическую терапию, при этом не наблюдалось существенной разницы ни в послеоперационном уровне ЛСС, ни в послеоперационных осложнениях между двумя группами. Что еще более интересно, авторы обнаружили, что предварительная терапия ЛАГ-специфическими препаратами была связана с повышенным риском смерти. Возможным объяснением этого может быть задержка в направлении на оперативное лечение из-за использования медикаментозной терапии. Эта задержка объясняется средним периодом времени для оценки эффективности лечения от 12 до 16 недель [208]. Однако недавно опубликованный ретроспективный одноцентровый анализ показал, что использование таргетной терапии было связано со значительно лучшей годовой выживаемостью (89,1% против 64,1%) у пациентов с более тяжелыми нарушениями гемодинамики [43], возобновив дискуссию о том, может ли таргетная терапия перед операцией у пациентов с операбельной ХТЭЛГ

привести к лучшим исходам. К сожалению, рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование «PEA Bridging Study», изучавшее безопасность и эффективность риоцигуата перед ЛЭЭ у пациентов с операбельной ХТЭЛГ и высоким предоперационным ЛСС ( $>800$  дин $\times$ сек/см $^{-5}$ ), пришлось прекратить из-за плохого набора (NCT03273257).

#### **1.8.4 Специфическая терапия: обоснование, доказательная база у больных с неоперабельной и резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией**

Если пациент признан неоперабельным на основании решения специалистов из двух экспертных центров либо у пациента выявлена резидуальная ХТЭЛГ, а также если пациент категорически отказывается от предложенного оперативного лечения, то в таком случае рекомендована специфическая терапия, применяемая при ЛАГ [93, 334, 359].

При отсутствии лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный и напрямую зависит от степени ЛГ. По данным зарубежных исследований, десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при уровне срДЛА в диапазоне 31-40 мм рт.ст. составляет 50%; 41-50 мм рт.ст. – 20%; при срДЛА более 50 мм рт.ст. – 5% [94, 279]. Основными противопоказаниями к операции ЛЭЭ являются недоступное операции поражение легочных артерий, поскольку обуславливает высокий риск резидуальной ЛГ послеоперационном периоде. Интерстициальные и обструктивные заболевания легочной ткани тяжелой и средней степени тяжести, которые сопровождаются выраженными изменениями вентиляционных показателей и способствуют нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения в послеоперационном периоде. В связи с тем, что пациент должен получать лечебные дозы антикоагулянтов, активные источники кровотечения и расстройства коагуляционного каскада (тяжелая дисфункция печени, с нарушением ее белково-синтетической функции и расстройствами коагуляционного каскада) могут стать причиной жизнеугрожающих кровотечений

после операции. Противопоказаниями к проведению операции ЛЭЭ является подтвержденная посткапиллярная ЛГ, тяжелая почечная недостаточность, вызванная не застойными явлениями по большому кругу кровообращения, а самостоятельным заболеванием почек. Нужно также анализировать сопутствующие состояния, которые могут быть противопоказаниями к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом - острые расстройства коронарного и мозгового кровообращения, объемные образования головного мозга, выраженные стенотические изменения брахиоцефальных артерий, некорректируемая дисфункция щитовидной железы [90, 317, 354, 359, 361].

Согласно данным литературы около 21% пациентов отказываются от предложенной операции ЛЭЭ [244]. Предполагаемая 5-летняя выживаемость пациентов, отказавшихся от операции, была значительно хуже, чем у пациентов, перенесших ЛЭЭ (55% против 83%;  $p < 0,001$ ).

Резидуальная ЛГ после ЛЭЭ развивается примерно в 25-36% случаях, но несмотря на это прогноз пациента после операции крайне благоприятен, так в среднем трехлетняя выживаемость составляет 90% [59, 225, 294, 366]. Важным моментом является определение резидуальной ЛГ, так как до сих пор нет единого мнения относительно критериев, по которым можно устанавливать факт наличия резидуальной ЛГ. В работе Cannon и соавт, только у 28% пациентов после ЛЭЭ было срДЛА  $\leq 20$  мм рт.ст., тогда как у более чем половины пациентов (51%) срДЛА было  $\geq 25$  мм рт.ст. по данным КПОС через 3–6 мес после ЛЭЭ. Однако данные пациенты сохраняли хороший функциональный статус в долгосрочной перспективе, несмотря на резидуальную ЛГ [41]. Основываясь на данных небольшого числа наблюдательных исследований, а также РКИ, оценивающих эффективность специфической терапии в лечении ХТЭЛГ критериями резидуальной ЛГ после оперативного лечения следует считать: ср ДЛА  $> 25$  мм рт. ст., ДЗЛА  $< 15$  мм рт. ст. и ЛСС  $> 4$  единиц Вуда [101, 294, 321].

Теоретическая база в пользу применения ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ основывается на физиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этих форм ЛГ [79, 99, 100, 102, 277, 342, 357]. Как при

ЛАГ, у больных ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 в плазме крови, нарушения в системе тромбоксан-простациклин, нарушения продукции NO, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания [83, 342].

Исследования по изучению ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ХТЭЛГ, в том числе несколько РКИ, суммированы в «Таблице 1.4» [203].

Таблица 1.4 – Ключевые РКИ по изучению специфической терапии при ХТЭЛГ

Класс препаратов	Исследование и результаты	Авторы
Стимулятор растворимой гуанилатциклазы	<p>Риоцигуат</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое исследование (CHEST-1);</li> <li>снижение ЛСС и увеличение ДТ6МХ через 16 недель</li> </ul>	Ghofrani H. и соавт. [101]
	<p>Открытое исследование CHEST-2</p> <p>Стойкая эффективность терапии более 1 года</p>	Simonneau G. и соавт. [278]
Антагонисты рецепторов эндотелина	<p>Мацитентан</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>исследование MERIT-1 (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование);</li> <li>снижение ЛСС через 16 недель</li> </ul>	Ghofrani H. и соавт. [99]
	<p>Бозентан</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>исследование BENEFiT (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование);</li> <li>снижение ЛСС и повышение СИ через 16 недель</li> </ul>	Jaïs X. и соавт. [144]
Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5	<p>Силденафил</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование;</li> <li>улучшение ФК и снижение ЛСС через 12 недель</li> </ul>	Suntharalingam J. и соавт. [292]
Простаноиды	<p>Эпопростенол</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ретроспективное когортное исследование тяжелых пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ;</li> <li>снижение ЛСС, срДЛА, увеличение СИ и толерантности к физическим нагрузкам через 3 месяца</li> </ul>	Cabrol S. и соавт. [40]

## Продолжение таблицы 1.4

Класс препаратов	Исследование и результаты	Авторы
	Илопрост <ul style="list-style-type: none"> <li>• исследование AIR (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование);</li> <li>• улучшение ФК и ДТ6МХ через 12 недель</li> </ul>	Olschewski H. и соавт. [228]
	Трепростинил <ul style="list-style-type: none"> <li>• двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование 3 фазы STREPH;</li> <li>• лечение подкожным трепростинилом было безопасным и улучшало переносимость физических нагрузок у пациентов с тяжелой в III или IV ФК.</li> </ul>	Sadushi-Kolici и соавт. [261]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• неконтролируемое исследование у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в III /IV ФК;</li> <li>• улучшение ДТ6МХ, ФК, снижение уровня VNP, ЛСС через 20 месяцев и более высокая 5-летняя выживаемость (53% против 16% в контрольной группе)</li> </ul>	Skoro-Sajer N. и соавт. [284]

Селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5) - Силденафил в дозе 40 мг 3 раза в сут, протестирован в небольшом двойном слепом, плацебо-контролируемом, 12-недельном РКИ у 19 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ [292]. Через 12 недель не наблюдалось улучшения первичной конечной точки (Т6МХ), несмотря на улучшение ФК ( $p = 0,025$ ) и ЛСС ( $p = 0,044$ ) [292]. Это пилотное исследование было недостаточно мощным для оценки первичной конечной точки, и с тех пор более масштабные испытания силденафила при неоперабельной ХТЭЛГ не проводились.

В РКИ BENEFiT, где анализировались 157 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной ЛГ после ЛЭЭ, неселективный АЭР бозентан не показал улучшения в ДТ6МХ, несмотря на положительное влияние на гемодинамические параметры: снижение ЛСС на  $-24\%$  ( $-193 \text{ дин} \times \text{сек} / \text{см}^5$ ), повышение СИ ( $+0,3 \text{ л} / \text{мин} / \text{м}^2$ ) [144]. Таким образом, был сделан вывод, что в популяции пациентов ХТЭЛГ выявлен положительный эффект бозентана на гемодинамику, без существенного влияния на переносимость физических нагрузок.

В 2017 г. опубликованы первые данные РКИ MERIT-1 с применением двойного АЭР, где было показано значительное улучшение дистанции в Т6МХ и ЛСС по сравнению с плацебо у 80 пациентов с ХТЭЛГ, признанных неоперабельными: среднее ЛСС уменьшилось на 73,0% от исходного в группе мацитентана, что соответствует среднему уменьшению на 206 дин×сек/см<sup>-5</sup>, и до 87,2% в группе плацебо, что соответствует среднему уменьшению на 86 дин×сек/см<sup>-5</sup> (ОШ – 0,84; 95% ДИ 0,70–0,99; p=0,041). В подгруппе пациентов, получавших базовую терапию ИФДЭ-5, пероральными или ингаляционными простаноидами, присоединение мацитентана привело к улучшению ЛСС по сравнению с таковым у пациентов, получавших плацебо (ОШ – 0,84; 95% ДИ 0,69–1,03; p=0,041). К 24-й неделе ДТ6МХ увеличилась в среднем на 35 м в группе мацитентана в сравнении с 1,0 м в группе плацебо (средняя разница –34,0 м; 95% ДИ 2,9–65,2; p=0,033) [99]. Достоверных различий по динамике выраженности одышки по Боргу между группами лечения не отмечалось. Интересно, что это было первое РКИ при ХТЭЛГ, в котором оценивалась комбинация АЭР с другими препаратами, одобренными для лечения ЛАГ, за исключением риоцигуата (61% пациентов получали ИФДЭ-5 типа не по прямому назначению или пероральные/ингаляционные простаноиды). За 76 пациентами, завершившими 24-недельный период лечения мацитентаном в исследовании MERIT-1, продолжается наблюдение в многоцентровом открытом исследовании MERIT-2 (nCT02060721).

Илопрост – единственный химически стабильный аналог ПЦ в ингаляционной форме, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ХТЭЛГ при отсутствии возможности хирургического лечения, является препаратом 2-й линии для постоянного лечения пациентов с ХТЭЛГ при наличии неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной формы после проведенной ЛЭЭ [93, 334, 359].

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 эффективность илопроста оценивалась у 203 больных с ЛГ, 57 из которых имели неоперабельную форму ХТЭЛГ [228]. Повторные ингаляции в течение дня проводились 6-9 раз по 2,5-5 мкг на ингаляцию (в среднем до 45 мкг в сутки).

Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, достоверно снижал ЛСС и частоту клинических событий. В РФ препарат рекомендуется для назначения в виде моно- или комбинированной терапии [93, 334, 359].

На территории РФ не зарегистрирован препарат трепростинил, который официально рекомендован в европейских странах для лечения пациентов с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ [135]. В РКИ СТРЕРН убедительно показано, что длительное подкожное введение трепростинила безопасно и эффективно у 105 пациентов с тяжелой неоперабельной ХТЭЛГ с улучшением ДТ6МХ, ЛСС, ФК и NT-proBNP. В этом исследовании 30% пациентов получали предшествующую специфическую терапию [261].

В более раннем неконтролируемом исследовании у пациентов с тяжелой неоперабельной ХТЭЛГ применение трепростинила продемонстрировало значительное улучшение показателей ДТ6МХ ( $p=0,01$ ), ФК (ВОЗ) ( $p=0,001$ ), уровни BNP в плазме крови ( $p=0,02$ ), СВ ( $p=0,007$ ) и ЛСС ( $p=0,01$ ) через  $19 \pm 6,3$  месяцев. Концентрации трепростинила в плазме крови коррелировали с дозой препарата ( $p<0,001$ ), что указывает на стабильную абсорбцию с течением времени. Общая выживаемость через 1,2,3 и 5 лет составила 80%, 80%, 80% и 53% соответственно, по сравнению с нелечеными пациентами, показавшими выживаемость 67%, 43%, 37% и 16%, соответственно ( $p=0,02$ ) [284]. Эти данные привели к разрешению использования трепростинила для пациентов как с неоперабельной ХТЭЛГ, так и с резидуальной ЛГ после ЛЭЭ.

В настоящее время на территории РФ единственным препаратом с высоким классом доказательности в отношении лечения пациентов с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ является риоцигуат — стимулятор рГЦ [334, 341, 359]. Препарат обладает двойным механизмом действия: sensibilizes фермент рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ, а также напрямую стимулирует последний через другой участок связи, независимо от NO, благодаря которому увеличивается синтез молекулы цГМФ, вещества, которое играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус

сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление. Профиль эффективности и безопасности препарата был изучен в ходе РКИ III фазы, CHEST-1. Среди пациентов, включенных в исследование (n=261), были пациенты с неоперабельной (72%) и с резидуальной ХТЭЛГ (28%). Через 16 нед. терапии был зафиксирован положительный результат по первичной конечной точке: значимое улучшение переносимости физических нагрузок, прирост ДТ6МХ в группе риоцигуата составил 46 м (95% доверительный интервал (ДИ): 25-67;  $p < 0,001$ ) по сравнению с группой плацебо. Позитивный результат также наблюдался по ряду вторичных конечных точек: снижение ЛСС  $-246$  дин $\times$ сек/см $^{-5}$  (95% ДИ: от  $-303$  до  $-190$ ;  $p < 0,001$ ), снижение уровня NT-proBNP  $-444$  пг/мл (95% ДИ: от  $-843$  до  $-45$ ;  $p < 0,001$ ), улучшение ФК ( $p = 0,003$ ). В исследовании был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности риоцигуата [100, 101].

Долговременное лечение пациентов с ХТЭЛГ оценивалось в исследовании CHEST-2, включившем 237 пациентов, завершивших исследование CHEST-1. В ходе наблюдения за пациентами в течение 1 года было выявлено, что улучшения показателей ДТ6МХ, ФК, которые наблюдались в конце исследования CHEST-1, в целом сохранялись. Большинство пациентов (90%) получали риоцигуат в максимальной дозировке через 1 год терапии, при этом изменение дозировки наблюдалось нечасто, что свидетельствует в пользу переносимости препарата при длительном применении. Однолетняя выживаемость пациентов составила 97% [79, 277, 278]. Благоприятный профиль безопасности препарата также продемонстрирован у пациентов с ХТЭЛГ в условиях реальной клинической практики при длительном наблюдении. По результатам данных регистра EXPERT новых сигналов безопасности риоцигуата выявлено не было [103].

В феврале 2019 года опубликованы результаты исследования долгосрочной терапии риоцигуатом больных с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ после операции ЛЭЭ в условиях реальной клинической практики. В данном исследовании проводилась оценка клинических и лабораторных показателей, анализировались время до летального исхода и время до развития клинического ухудшения состояния пациентов. Также предпринята попытка определить

предикторы летального исхода и клинического ухудшения; проведено сравнение данных по применению риоцигуата реальной клинической практики с РКИ. Ретроспективный анализ данных 36 пациентов был проведен с 2014 по 2019 год. Большая часть пациентов (92%) имела неоперабельную форму ХТЭЛГ. У всех пациентов исследования была инициирована терапия риоцигуатом, но в ряде случаев была возможна эскалация лекарственной терапии и проведение БАП ЛА. Каждые три месяца оценивались ФК по ВОЗ, ДТ6МХ, NT-proBNP, НЯ, а также анализировали время до летального исхода и клинического ухудшения пациентов. Средняя длительность терапии риоцигуатом составила 2,3 года, при этом большинство пациентов (83%) получали риоцигуат в максимально рекомендуемой дозе 2,5 мг 3 р/д. Через 4 года общая выживаемость пациентов в исследовании составила 80%, а клиническое ухудшение во время наблюдения отмечалось у 7 пациентов. Выживаемость без событий клинического ухудшения через 4 года составила 63%. Отмечались улучшения таких показателей, как Д6МХ, NT-proBNP, ФК(ВОЗ) [309]. Зафиксированные НЯ и серьезные нежелательные явления (СНЯ) соответствовали известному профилю безопасности, более того, в когорте пациентов этого исследования отсутствовали такие СНЯ, как кровохарканье или легочные кровотечения. К тому же, процент пациентов (83%), получавших риоцигуат в максимально рекомендуемой дозе 2,5 мг 3 р/д соответствует результатам исследований CHEST и пролонгированного исследования II фазы (многоцентровое нерандомизированное наблюдательного исследование) [116, 309].

Что касается новых лекарственных препаратов, то в настоящее время продолжается исследование SELECT (ClinicalTrials.gov NCT03689244) для оценки эффективности и безопасности препарата Селексипаг у пациентов с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ. В исследовании MACiTERN (ClinicalTrials.gov: NCT04271475) оценивается эффективность и безопасность мацитентана в дозе 75 мг/сут при неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ, в отличие от исследования MERIT, где оценивалась доза 10 мг/сут.

## **1.9 Неоперабельная форма хронической тромбоэмболической легочной гипертензии с дистальным поражением сосудистого русла и идиопатическая легочная гипертензия: сходства и различия**

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – это редкая форма ЛГ, которое характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, что приводит к развитию декомпенсации ПЖ и при отсутствии своевременного лечения гибели пациентов [93, 135]. Диагноз ИЛГ указывает на спорадическую форму заболевания, когда у пациента отсутствуют наследственный анамнез, факторы риска, а также генетические мутации, характерные для наследуемой формы ЛАГ. Ключевым в патогенезе ИЛГ является комплекс генетических, молекулярных и гормональных нарушений. Дисфункция эндотелия легочных сосудов рассматривается в качестве ведущего патофизиологического фактора, когда под воздействием неизвестного иницирующего стимула возникают вазоконстрикция, ремоделирование и нарушение эластичности стенки легочных сосудов, а также тромбоз *in situ* [117]. В патологический процесс вовлекаются артерии мышечного типа и артериолы легких.

У пациентов с ХТЭЛГ с дистальным поражением легочного русла были выявлены изменения, сходные с таковыми при ИЛГ, включая утолщение комплекса интима-медия, фиброзно-мышечную пролиферацию интимы и плексиформные поражения и, в конечном итоге, обширное ремоделирование сосудов легких, которое может даже достигать артериол и венул диаметром  $<0,1$  мм [189, 220]. Эти изменения обусловлены перераспределением легочного кровотока в неокклюзированных легочных артериях и напряжению сдвига, что приводит к эндотелиальной дисфункции, прогрессирующему увеличению ЛСС и, в конечном итоге, к развитию ХТЭЛГ. Однако эта микроваскулопатия наблюдается не только в окклюзированных проксимальных легочных артериях, но и в дистальном русле, не окклюзированном тромботическими массами. Это делает маловероятным, что ремоделирование можно объяснить только

перераспределением кровотока в ложе легочной артерии. Отсутствие четкой молекулярной основы процессов, лежащих в основе микроваскулопатии, характерной для ХТЭЛГ является серьезным препятствием для успешного лечения этого заболевания.

Важно отметить, что сходство клинической симптоматики у пациентов с дистальным типом ХТЭЛГ и ИЛГ часто приводит к поздней диагностике заболевания – при достижении ФК III или IV (ВОЗ) и развитии тяжелой правожелудочковой недостаточности.

В работе Lang I. и соавт. проанализированы факторы развития ХТЭЛГ и ИЛГ. Следующие факторы риска были ассоциированы с развитием ХТЭЛГ: ТЭЛА в анамнезе ( $p < 0,0001$ ), не O (I) группа крови ( $p < 0,0001$ ) и пожилой возраст ( $p = 0,0198$ ), тогда как сахарный диабет ( $p = 0,0006$ ), женский пол ( $p = 0,0197$ ) и более высокое срДЛА ( $p = 0,0103$ ) были ассоциированы с связаны с повышенной вероятностью диагноза ИЛГ [186].

Ранее в нашей работе при сравнительном анализе неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ и пациентов с ИЛГ было выявлено, что на момент дебюта заболевания (средний возраст 46,5 лет против 32 лет) и при установлении диагноза (52,2 года против 36,5 лет) пациенты с ХТЭЛГ были в среднем на 5 лет старше. При ИЛГ доля женщин была наибольшей (83,85% при ИЛГ против 69,23% при ХТЭЛГ). Несмотря на более короткий период от дебюта заболевания до установления диагноза (1,08 года), пациенты с неоперабельной формой ХТЭЛГ имели более низкий исходный ФК и частую сопутствующую патологию (ГБ, СН, повышенный ИМТ) по сравнению с группой ИЛГ. При оценке параметров центральной гемодинамики при ХТЭЛГ выявлены достоверно более высокие значения срДЛА и более низкие значения  $SaO_2$ . В условиях частого применения стартовой комбинированной терапии у 75% пациентов ХТЭЛГ (у 40% – комбинация риоцигуата и илопроста) 5-летняя выживаемость достигла 93% против 86,5% у пациентов с ИЛГ [362].

Таран И.Н. и соавт. оценили у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ характер течения заболевания и прогноз на основании формирования фенотипических групп в зависимости от коморбидного статуса. По результатам

исследования установлено, что у пациентов без коморбидной патологии и ИМТ  $\geq 25$  кг / м<sup>2</sup> в сочетании с дислипидемией отмечается достоверно более сохраненный функциональный статус; редко отмечается высокий риск летального исхода на фоне лечения (47,8 и 42,9 % соответственно); также наблюдается бóльшая продолжительность жизни, однако без достоверных различий (4,4 и 5,0 года соответственно) по сравнению с пациентами с сопутствующей коморбидностью (5,9 и 88 %; 2,9 года соответственно). Авторами был сделан вывод, что сочетанный коморбидный статус как составляющий фенотипа пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ ассоциируется с худшим течением заболевания и прогнозом, что предполагает более раннее назначение комбинированной специфической терапии у пациентов данной когорты [299, 357].

Таким образом, детальное понимание роли легочного эндотелия в развитии микроваскулопатии при ХТЭЛГ и потенциальных молекулярных механизмов будет способствовать дальнейшему внедрению высокоэффективных препаратов для лечения ХТЭЛГ и улучшения исходов пациентов.

Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о критериях приемлемости мультимодального подхода, которая зависит от опыта и суждений каждого отдельного экспертного центра по проблеме ХТЭЛГ. Однако, наличие микроваскулопатии при ХТЭЛГ становится все более очевидным. В целом, три крупных РКИ (BENEFIT, CHEST и MERIT), вместе с небольшими исследованиями показали, что препараты, используемые при лечении ЛАГ способны вызывать различные улучшения в гемодинамическом и функциональном статусе больных с ХТЭЛГ. И на основании этих исследований, в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. обосновывается их использование у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или с резидуальной после ЛЭЭ. Однако необходимы дальнейшие работы для лучшего понимания болезни, с новыми дизайнами и конечными точками для мониторинга прогрессирования заболевания, оптимизации специфической терапии. Необходимо также решить вопрос о возможностях комбинированной ЛАГ-специфической терапии, нацеленной на различные пути патогенеза ЛГ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Дизайн исследования

Работа проведена в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России с 2012 по 2022гг. Тема, предмет, материал и методы исследования обсуждены и одобрены на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 267 от 26.04.2021г.).

Критериями включения явились:

- Возраст старше 18 лет
- Верифицированный диагноз ХТЭЛГ (включая данные КПОС и селективной АПГ)

Критериями невключения были:

- Возраст моложе 18 лет
- Легочная гипертензия другой этиологии
- Техническая возможность проведения баллонной ангиопластики легочных артерий на момент включения в исследование
- Хроническая тромбоэмболическая болезнь легких
- Несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста, беременность

Последовательно проанализированы данные 528 пациентов, госпитализированных в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с направительным диагнозом ХТЭЛГ, 30 пациентов (5,7%) с ХТЭЛГ были исключены из анализа по причине отсутствия данных КПОС; у 59 пациентов (11,2%) диагноз ХТЭЛГ не подтвердился. Благодаря тщательному отбору в исследование последовательно были включены 439 пациентов с ХТЭЛГ.

Вопрос об операбельности пациента решался на основании комплексной оценки данных клинических, лабораторно-инструментальных методов обследования консилиумом в составе кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга, специалиста по эндоваскулярной диагностике и лечению, специалиста по лучевой диагностике, при необходимости смежных специалистов (пульмонолог, ревматолог, гематолог, нефролог). При установлении неоперабельности данные пациента дополнительно консультировались по каналу телемедицины вторым экспертным центром ЛГ – ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина», г.Новосибирск. Наиболее частой причиной неоперабельности было дистальное поражение сосудистого русла (технически неоперабельные пациенты), второй наиболее частой причиной выступали выраженные нарушения гемодинамики в виде значительного повышения ЛСС  $>1500$  дин $\times$ сек/см $^{-5}$ , дисбаланс между повышенным ЛСС и количеством окклюзий, поддающихся оценке, далее следовали – тяжелая сопутствующая патология в виде интерстициальных и обструктивных заболеваний легочной ткани тяжелой и средней степени тяжести (альвеолиты, интерстициальные пневмонии) – 25%, тяжелой дисфункции печени с нарушением ее белково-синтетической функции и расстройствами коагуляционного каскада) – 35%, ХБП 4 стадии (40%); пациенты, которые отказались от предложенного хирургического лечения составили меньшинство, «Рисунок 2.1».

Из 439 пациентов 342 (78%) составили неоперабельную группу и 97 (22%) пациента – группу операбельных пациентов с ХТЭЛГ, «Рисунок 2.1». Все пациенты, которым не была проведена операция ЛЭЭ в дальнейшем, в тексте буду именоваться, как неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ, а пациенты, которым была проведена операция ЛЭЭ – операбельными пациентами с ХТЭЛГ, пациенты с дистальным поражением легочного русла- технически неоперабельными пациентами с ХТЭЛГ.

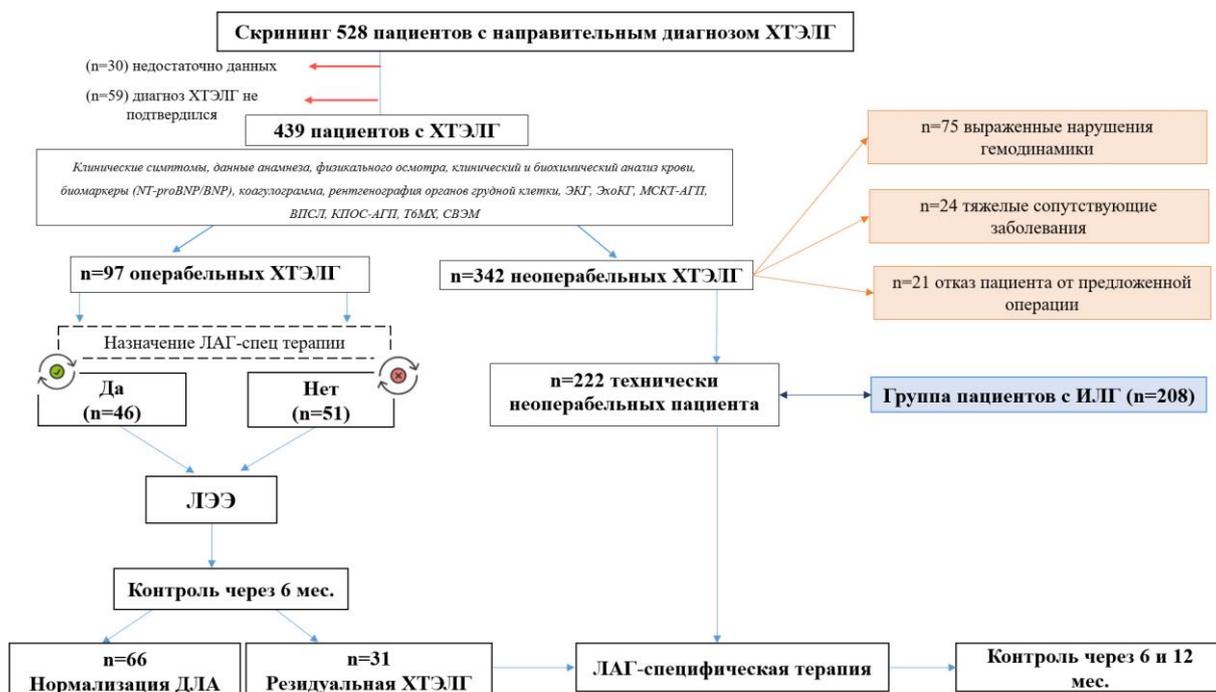


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

На первом этапе проводился сравнительный анализ исходных клинических, функциональных, гемодинамических показателей, частоты факторов риска, сопутствующих заболеваний, особенностей проводимой медикаментозной терапии у всех неоперабельных и операбельных пациентов с ХТЭЛГ с целью выявления признаков, которые могут указать на статус операбельности.

97 прооперированных пациентов были обследованы через 6 мес. после ЛЭЭ. Всем пациентам проводилось комплексное обследование (Т6МХ, ФК, рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ, КПОС). Далее в течение периода наблюдения проводились телефонные звонки каждые 6 мес. Пациенты, у которых после операции ЛЭЭ через 6 мес. выявлялось  $срДЛА > 25$  мм рт. ст.,  $ДЗЛА < 15$  мм рт. ст. и  $ЛСС > 4$  единиц Вуда составили группу резидуальной ЛГ [101, 321] и объединены в общее понятие - пациенты с резидуальной ХТЭЛГ. У 31 (32%) пациента после ЛЭЭ зарегистрирована резидуальная ЛГ, у 22 пациентов отмечался полный регресс ЛГ.

Сравнительный анализ групп проводился с учетом того, что одним из механизмов развития резидуальной ЛГ является хирургически недоступная

обструкция легочного русла, выраженная микроваскулопатия, которые встречаются также у пациентов с «классической» неоперабельной ХТЭЛГ. Как неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ, так и пациенты с резидуальной ХТЭЛГ, включались в РКИ по изучению эффективности и безопасности ЛАГ-специфических препаратов, так как в обеих группах есть субстрат для назначения специфической терапии. Нами проведен исходный сравнительный анализ клинико-функционального и гемодинамического статуса 222 пациентов с ХТЭЛГ с дистальным поражением легочного русла и 31 пациента с резидуальной ХТЭЛГ.

Также проведен сравнительный анализ всех исходных параметров у пациентов с развитием после ЛЭЭ резидуальной ЛГ и больных с нормализацией ДЛА с целью выявления предикторов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ с помощью многомерного логистического анализа.

47,4% операбельным пациентам в рамках предоперационной подготовки была назначена ЛАГ-специфическая терапия. Предоперационное назначение специфической терапии четко не регламентировано рекомендациями и остается на усмотрение лечащего врача. Эффективность ЛАГ-специфической терапии в рамках предоперационной подготовки оценивалась к моменту проведения операции и через 6 мес. после проведенной операции (проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включая КПОС) по достижению параметров низкого риска летальности (<5% в год) [93]. Для выявления когорты технически операбельных пациентов, требующих предоперационной подготовки, проводился сравнительный анализ исходных характеристик пациентов с/ без предшествующей ЛЭЭ специфической терапии.

Учитывая сходные морфологические проявления развития ЛГ и сложности дифференциальной диагностики технически неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ и ИЛГ с отсутствием резерва вазореактивности, проводился поиск характеристик, позволяющих на ранних стадиях дифференцировать эти две формы ЛГ: проведен сравнительный анализ 222 технически неоперабельных больных с ХТЭЛГ и 208 пациентов ИЛГ с отрицательной пробой на вазореактивность, госпитализированных в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и последовательно включенных в исследование.

Критериями включения для группы сравнения (ИЛГ) явились:

- Возраст старше 18 лет
- Верифицированный диагноз ИЛГ (включая данные КПОС с отрицательной пробой на вазореактивность)

Критериями невключения были:

- Возраст моложе 18 лет
- Легочная гипертензия другой этиологии
- Положительный тест на вазореактивность при КПОС
- Несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста, беременность.

На 6-ом Всемирном симпозиуме впервые в алгоритм диагностики включено срочное направление в Экспертные центры ЛГ, что отражено в актуальных евразийских рекомендациях 2019г. [360] и российских рекомендациях 2020г. [334]. Для выявления пациентов, требующих незамедлительной маршрутизации в экспертный центр было решено разработать опросник для врачей амбулаторного звена. Для разработки скринингового опросника проводилась оценка клинических симптомов, анамнестических сведений, данных физикального осмотра, инструментальных методов обследования у 130 больных с ХТЭЛГ в сопоставлении с группой сравнения (193 пациентами с ИЛГ). Группу контроля составили 88 больных с ГБ, которые обследовались в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России на момент проведения исследования. Опросник состоит из 6 разделов, включающих клинические симптомы, данные физикального осмотра и анамнестических сведений, наличие заболеваний, ассоциированных с ЛГ, данные инструментальных методов обследования. По опроснику в случае наличия признака присваивался 1 балл, в случае отсутствия - 0 баллов. Проводился расчет как балла по каждому разделу, так и суммарного балла, в каждой группе пациентов. Пороговое значение было определено, исходя из сравнительного анализа медиан и квартилей в каждой группе с последующим ROC-анализом для оценки

чувствительности и специфичности опросника. Валидация опросника проводилась с использованием конструктивной, дискриминантной и критериальной валидности.

У технически неоперабельных пациентов выбор специфической терапии осуществлялся согласно действующим Евразийским рекомендациям по диагностике и лечению ХТЭЛГ и Российским рекомендациям 2019 [334, 361]. Для определения эффективности проводимой специфической терапии был выбран комплекс следующих факторов клинического улучшения- ФК I-II (ВОЗ), прирост ДТ6МХ >30м, снижение уровня NT-proBNP > 30% по сравнению с исходными значениями (на основании предложенных в РКИ REPLACE критериев) [125] в сочетании с наиболее устойчивым гемодинамическим предиктором благоприятного прогноза- СИ  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup> [93] при динамической оценке к 6 мес. наблюдения по сравнению с исходным уровнем.

Учитывая то, что часть исследования выполнялась в условиях пандемии COVID-19, что привело к увеличению дистанционного наблюдения и невозможностью частых очных визитов в поликлинику, был разработан опросник для выявления пациентов с ХТЭЛГ, требующих очного обращения к врачу для решения вопроса о госпитализации с учетом выраженности нижеперечисленных жалоб от 0- полное отсутствие до 10 баллов (максимальная выраженность): одышка при значительной нагрузке, одышка при незначительной физической нагрузке, одышка в покое, утомляемость, перебои в работе сердца, головокружения, обмороки, боли в груди, кашель, кровохарканье, отеки нижних конечностей, ощущение тяжести в правом подреберье, увеличение в объеме живота, синюшность губ, пульсация/расширение вен шеи. Далее вычислялся суммарный балл по симптомам для каждого пациента.

100 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, получавших ЛАГ-специфическую терапию в ходе госпитализации заполняли вышеуказанный опросник. Данные комплексного обследования, включая КПОС, позволили оценить риск прогрессирования заболевания и смертности по таблице оценке риска в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. [94]. ROC-анализ выполнялся по отношению к

вышеупомянутой таблице оценки риска: низкий/промежуточный риск в сравнение с высоким риском.

Среди технически неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ у 62 пациентов в анамнезе была доказанная новая коронавирусная инфекция. Пациенты после перенесенного COVID-19 наблюдались в течение 12 мес., с периодичностью визитов каждые 3-6 мес. с оценкой комплекса лабораторно –инструментальных методов обследования.

## 2.2 Методы исследования

В соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению пациентов с ЛГ (2015г.) [93], Евразийскими рекомендациями по диагностике и лечению пациентов с ХТЭЛГ (2020г.) [359] и Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ, в том числе и ХТЭЛГ (2020г.) [334] у всех пациентов, госпитализированных в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с подозрением на наличие ХТЭЛГ, для подтверждения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения у всех пациентов проводился сбор жалоб и анамнеза, проводилось физикальное обследование, определение клинических признаков декомпенсации ХСН; лабораторная диагностика (общий и биохимический анализы крови, в том числе на биомаркеры, гормоны щитовидной железы, коагулограмма, генетические тесты для исключения наследственных тромбофилий); регистрировалась ЭКГ, проводилась рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная ЭхоКГ, ВПСЛ в режиме однофотонной эмиссионной КТ/ компьютерной томографии, МСКТ-АГП, КПОС с селективной АГП. Также для оценки функционального статуса проводился Т6МХ с определением индекса одышки по Боргу и  $SpO_2$  до/после теста; у пациентов, способных выполнять дозированную физическую нагрузку - проведение СВЭМ.

**Рентгенография органов грудной клетки** проводилась на рентгенодиагностическом аппарат «APELEM BACCARA» (Франция) и

«SIRESCOP CX» (Германия) в прямой и фронтальной проекциях на среднем вдохе. Соблюдались следующие технические условия: напряжение 125 кВ, сила тока 60 мА, экспозиция 0,04 сек, фокусное расстояние 150 см. Анализировались показатели, указывающие на наличие легочной гипертензии или перенесенной ТЭЛА-наличие обеднения легочного рисунка на периферии легочных полей. Рассчитывались индексы Мура (процентное отношение расстояния от самой удаленной точки дуги ЛА до средней линии тел грудных позвонков к половине поперечника грудной клетки - в норме  $\leq 30\%$ ) и Люпи (процентное соотношение суммы расстояний от средней линии до первого деления правой и левой легочных артерий к диаметру грудной клетки - в норме  $\leq 33\%$ ), кардиоторакального индекса (КТИ): процентное соотношение ширины сердца в поперечнике к ширине грудной клетки - норма  $\leq 50\%$ ; оценивались размеры правых и левых отделов сердца, ширина корней легких (в норме  $\leq 1,5$  см).

**Трансторакальная эхокардиография** выполнялась на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid 7 (GE Medical Systems, США). Расчет СДЛА проводился на основании определения пиковой скорости  $V_{tr}$ - потока трикуспидальной регургитации и использования упрощенного уравнения Бернулли в сочетании с оценкой давления в правом предсердии (ДПП):  $P_{сГДтк} = 4 \times V_{tr}^2$ , где  $P_{сГДтк}$  – пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (систолический градиент давления между ПЖ и ПП). ДПП рассчитывалось путем измерения диаметра нижней полой вены из субкостального доступа и оценки ее реакции на глубокий выдох. Дилатация НПВ  $> 1,7$  см при спадении на глубоком вдохе  $> 50\%$  предполагает увеличение ДПП на 6-10 мм рт. ст. При спадении на глубоком вдохе НПВ  $< 50\%$  ДПП составляет 10-15 мм рт. ст. Дилатация НПВ без спадения на глубоком вдохе указывает на значительное повышение ДПП  $> 15$  мм рт. ст. Регистрация изображения проводилась в стандартных проекциях с определением конечно-диастолического размера (КДР) левого желудочка (ЛЖ) (норма 2-4 см), площади правого предсердия (ПП) (норма  $< 18$  см<sup>2</sup>), передне-заднего размера (ПЗР) ПЖ (норма  $< 2,9$  см), толщины передней стенки ПЖ (ТПСПЖ) (норма  $\leq 0,5$  см), диаметра ствола (норма

<2,7 см) и ветвей ЛА. В апикальной четырехкамерной проекции определялись конечно-систолические объемы (КСО) ПП и левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический (КДО) и КСО желудочков, показатели фракции выброса желудочков по методу Симпсона, оценка сократительной способности ПЖ с помощью определения TAPSE-систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (норма  $\geq 1,7$  см), фракционного изменения площади ПЖ, % [334].

**Пациентам проводилась компьютерная томография на аппарате Aquilion ONE 640 VISION Edition («Toshiba MedicalSystems», Япония) с использованием протокола Lungsubtraction.** Исследование выполняли в положении больного лежа на спине, в направлении от головы к ногам, при задержке дыхания на максимальной глубине вдоха в нативную и артериальную фазы при соблюдении одинаковых параметров начала и окончания сканирования. Неионный контрастный препарат (70—80 мл) вводили внутривенно со скоростью 5 мл/с. Артериальная фаза исследования выполнялась автоматически при достижении пикового значения рентгеновской плотности в просвете ЛА. Ток и напряжение на рентгеновской трубке составляли 50—100 мА и 100—120 кВ соответственно. Средняя эффективная доза лучевой нагрузки составила 8—10 мЗв. Толщина среза 0,5 мм. Проводилась оценка состояния просвета легочных сосудов, протяженности и локализации тромботических масс, наличия извитости легочных сосудов, мембран и перетяжек, сосудистых мальформаций, периферических коллатералей, симптома «мозаичной перфузии» (чередовании участков пониженной и повышенной плотности легочной паренхимы, при этом диаметр легочных сосудов в областях с пониженной плотностью меньше, чем в областях с повышенной), обеднения сосудистого рисунка, фиброзных и постинфарктных изменений. К косвенным КТ-признакам ЛГ в соответствии с действующими рекомендациями относились расширение ствола ЛА (диаметр ствола ЛА более 2,9 см, отношение ЛА к аорте  $>0,9$ ) и увеличение правых отделов сердца [334, 347, 361]. Сочетание таких параметров, как диаметр ЛА  $\geq 3,0$  см, ТПСПЖ  $\geq 6,0$  см и отношение ПЖ/ЛЖ  $\geq 1$ , с высокой вероятностью позволяло диагностировать ЛГ [253, 293].

дефектов перфузии и построение перфузионных карт выполняли с использованием программного обеспечения SURESubtraction Lung, позволяющего проводить анализ перфузионных нарушений по первому прохождению контрастного вещества через правые отделы, ЛА, совмещая бесконтрастные и контрастные изображения методом субтракции, схема получения перфузионных карт. Количественную оценку осуществляли путем расчета индекса обструкции и индекса перфузионных нарушений [347].

На первом этапе **радионуклидного исследования** выполнялась вентиляционная сцинтиграфия и ОЭКТ/КТ легких. 5 мл раствора  $^{99m}\text{Tc}$ -диэтилентриаминпентаацетат с активностью 40 мКи помещали в специальный отсек небулайзера VentiScan IV. Под воздействием кислорода (10 л/мин) раствор преобразовывался в мелкодисперсную аэрозоль. Пациенты в положении сидя ингалировали аэрозоль через ингаляционную трубку в течении 8 минут. Далее после окончания ингаляции в 6 стандартных лежа на спине выполнялась статическая сцинтиграфия легких с использованием двухдетектерной гамма-камеры SkyLigth («Philips», США). Запись изображений производилась в матрицу 128x128 пикс. На втором этапе выполнялась перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ/КТ легких. В качестве РФП применялись меченные  $^{99m}\text{Tc}$  макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки с активностью 4 мКи. Дальнейшая регистрация изображения осуществлялась спустя 5 минут от внутривенного введения радиофармпрепарата аналогично первому этапу исследования. Средняя эффективная доза лучевой нагрузки составила 1,2-1,4 мЗв.

**Катетеризация правых отделов сердца** с селективной ангиопульмонографией выполнялась на аппарате Allura Xper FD-10 («Philips», США) с использованием модуля Schwarzer для регистрации манометрических показателей и расчета гемодинамических параметров. Катетеризация выполнялась кубитальным доступом под местной анестезией 10% р-ром лидокаина.

В рамках первого этапа проводились прямая манометрия с определением ДПП, ДПЖ, ДЛА и ДЗЛА с помощью катетера Сван-Ганца и оксиметрия с определением  $\text{SvO}_2$ . В рамках второго этапа определялись расчетные показатели:

СВ, УО и ЛСС. Для определения СВ использовался непрямой метод Фика. ЛСС было рассчитано как  $(\text{срДЛА} - \text{ДЗЛА}) / \text{СВ}$ . Гемодинамические критерии для диагноза ИЛГ и ХТЭЛГ были: срДЛА в покое  $\geq 25$  мм рт.ст., ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт.ст. и ЛСС  $> 3$  единиц Вуда ( $240 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ ). Для проведения непрямого метода Фика проводился забор крови из легочной артерии для определения сатурации смешанной венозной крови. Для определения сатурации использовался портативный аппарат i-STAT1 Analyzer (производитель).

Для визуализации легочного сосудистого русла по диагностическому проводнику Amplatz Type Super Stiff J-Tip диаметром 0,035 дюйма длиной 260 см в легочную артерию доставлялся диагностический катетер диаметром 6 F длиной 110 см Pig 145°. Правая и левая легочные артерии снимались селективно последовательно в прямой и боковой проекции в режиме дигитальной субтракции. Каждая съемка производилась объемом 30 мл со скоростью 22 мл/сек с использованием контрастного препарата Ультравист 370 при помощи инъекторного устройства Liebel-Flarsheim.

Для определения тяжести ЛГ оценивался ФК по ВОЗ – модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), предложенной для пациентов с ХСН: Класс I - больные с ЛГ без ограничения физической активности; повседневная физическая активность не вызывает одышки, слабости, болей в грудной клетке, головокружения; Класс II - больные с ЛГ и незначительным ограничением физической активности. Обычные, повседневные физические нагрузки вызывают одышку, слабость, боли в грудной клетке, головокружение, обмороки. В состоянии покоя симптомы отсутствуют; Класс III - больные с ЛГ со значительным ограничением физической активности. Физическая активность меньше обычной вызывает появление одышки, слабости, болей в грудной клетке, головокружения, обмороков; Класс IV - больные с ЛГ, которые неспособны выполнять какую-либо физическую нагрузку без появления вышеперечисленных симптомов.

**Т6МХ** проводился для оценки толерантности к физической нагрузке в утренние часы в коридоре длиной 30 м, размеченной каждые 3 метра дистанции,

точки разворота отмечены конусами. До начала теста пациент сидел на стуле и отдыхал, не менее 10 минут до начала теста. За это время проводилось измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления,  $SpO_2$  в покое. Пациент за 6 минут должен был пройти максимальное расстояние в обычном для себя темпе. При появлении одышки или усталости пациент мог замедлиться, остановиться и отдохнуть по мере необходимости, но до истечения 6 минут по мере возможности возобновить ходьбу. Степень одышки, выраженная в балах, оценивалась сразу после завершения теста по шкале Борга: 0 – отсутствует; 0,5 – очень, очень легкая; 1 – очень легкая; 2 – легкая; 3 – умеренная; 4 – несколько тяжелая; 5 – тяжелая; 6,7 – очень тяжелая; 8,9 – очень, очень тяжелая; 10 – максимальная, а также оценивалась ЧСС, артериальное давление и  $SpO_2$  после теста.

На велоэргометре SCHILLER CARDIOVIT CS-200 Ergo-Spiro (Швейцария) с газоанализатором Ganshorn Power Cube проводилась **эргоспирометрия (СВЭМ)**. В день исследования пациент принимал свои обычные лекарства, одевал удобную спортивную одежду/обувь, последний раз принимал легкую пищу не менее чем за 2–3 часа до исследования.

Спировелоэргометр включался для прогрева в течение 40 минут. По истечении указанного времени, проводилась калибровка датчика «поток-объем», газовая калибровка. Она проводилась ежедневно перед началом первого тестирования. Калибровка газа выполнялась при помощи газового баллона. Для этого присоединяли газовую трубку к входу калибровочного газа на задней панели газоанализатора. Присоединяли нафионовую трубку к калибровочному разъему на передней панели газоанализатора и запускали калибровку по газу. Калибровка датчика «поток-объем» осуществлялась путем присоединения его к калибровочному шприцу и после запуска программы осуществлялись плавные медленные нагнетательные движения шприцом, пока программа не подаст сигнал об успешной калибровке. Перед началом теста пациенту объяснялась методика проведения, недопустимость разговора во время пробы. Оценивались АД, ЧСС,

SpO<sub>2</sub>, данные регистрируемой ЭКГ. Индивидуально подобранная по размеру маска закреплялась на лице пациента с помощью специальных застежек.

Использовался «рэмп»-протокол, непрерывно возрастающая физическая нагрузка на 10 Вт/мин. Критериями прекращения нагрузочной пробы были симптомы, лимитирующие ее дальнейшее выполнение (головокружение, предобморочное состояние, боли в грудной клетке, выраженная одышка), ишемические изменения на ЭКГ, аритмия, десатурация, достижение субмаксимальной ЧСС или максимально возможной физической нагрузки для конкретного пациента. В режиме «breath-by-breath» учитывалось количество O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub> во время каждого дыхательного цикла и в последующем автоматически пересчитывалось на 1 мин. вентиляции: VO<sub>2</sub> – скорость потребления кислорода и VCO<sub>2</sub> – скорость выделения углекислого газа. VO<sub>2</sub> peak определялось в течение последних 30 сек. пиковой нагрузки. Оценивался кислородный пульс, который представляет собой соотношение VO<sub>2</sub> к ЧСС. Анаэробный порог (АП) – показатель аэробных возможностей организма, определялся методом slope (когда происходит превалирование выделения углекислого газа над потреблением кислорода). Вентиляционный эквивалент по углекислому газу (VE/VCO<sub>2</sub>) определялся с помощью соотношения минутной вентиляции (VE) к выделению углекислого газа. Максимальный дыхательный объем (VTmax, л) – максимальный объем воздуха, вдыхаемый и выдыхаемый за 1 дыхательный цикл. RER- дыхательный коэффициент, значение  $\geq 1,1$  свидетельствует о достаточном усилии со стороны пациента.

**Лабораторная диагностика.** Всем пациентам, согласно действующим рекомендациям, проводился общий и биохимический анализ крови, анализ коагулограммы: определение протромбинового времени, % по Квику, фибриногена и расчет МНО.

Д-димер определяли методом ИФА с использованием набора реактивов «Asserachrom D-Di». Диапазон калибровки: 50 – 2000 нг/мл.

Содержание NT-proBNP в сыворотке крови определялось на анализаторе Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария. За референсные значения принимали уровень NTproBNP 0-125 пг/мл.

Проводилось обследование для исключения наследственных тромбофилий: определялся волчаночный антикоагулянт (норма при скрининговом тесте 31-44 сек и при подтверждающем – 30-38 сек), антитела к кардиолипину классов IgG и IgM (норма 0-12 Ед/мл, > 40 Ед/мл положительный), АТ к  $\beta$ 2 гликопротеину классов IgG и IgM (норма < 20 Ед/мл), АТ к двуспиральной ДНК (норма < 20), антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2 (норма < 1:160), тестирование на наличие полиморфизмов генов системы свертывания крови: фактор свертывания V Leiden (G1691A), фактор свертывания II (G20210A), генов фолатного цикла: гена метилентетрагидрофолатредуктазы (с.665C>T в с.1286A>C), гена PAI-I. Проводилась оценка наличия дефицита естественных антикоагулянтов: антитромбина III (норма 80-120%), протеинов S (74,1-146,1%) и C (норма 75-150%).

### 2.3 Статистическая обработка результатов

Количественные переменные описывались следующими статистическими показателями: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения ( $\pm$  SD), в виде медианы (Me) и значений 25 % нижнего и 75 % верхнего квартилей (Q) – [25 %; 75 %]. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону. При сравнении двух групп использованы методы статистического анализа:  $\chi^2$ -критерий Пирсона, непарный t-критерии Стьюдента, непараметрический критерий Манна-Уитни. Динамика количественных показателей оценивалась с помощью парного t-критерии

Стьюдента или непараметрического теста Вилкоксона.

Анализ количественных данных более чем 2-х групп проводился методом Шеффе множественных сравнений или непараметрическим критерием Краскела-Уоллиса.

Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями вычислялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

При анализе эффективности терапии у неоперабельных больных за период наблюдения рассчитывались кривые выживаемости по методу Каплана-Мейера. Сравнение кривых выживаемости проводилось по критерию логарифма рангов. Для сравнения выживаемости операбельных и неоперабельных больных также использовался метод Каплана-Мейера.

Для поиска предикторов благоприятного эффекта был выполнен анализ таблиц сопряженности по критерию Пирсона хи-квадрат с определением ОШ и построением графика форест-плот.

Для выявления факторов неблагоприятного прогноза пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ использован корреляционный анализ по Спирмену, Пирсону и анализ таблиц сопряженности по методу хи-квадрат Пирсона с последующим вычислением отношения шансов (ОШ) 95% ДИ и отображением на графике форест-плота. Таким образом, были отобраны показатели, которые наиболее значимо коррелировали с неблагоприятными событиями.

При валидации опросника были использованы методы факторного анализа и пошагового дискриминантного.

Посредством receiver operating characteristics (ROC)–анализа оценивалась прогностическая ценность новых количественных шкал, а также их чувствительность и специфичность.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel, пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Характеристика клинического и гемодинамического статуса операбельных и неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при верификации диагноза

Для проведения сравнительного анализа сформировано две группы пациентов: в неоперабельную группу включено 342 пациента, эта смешанная когорта, куда включены не только пациенты с дистальным типом поражения, а также пациенты, которым было отказано в оперативном лечении из-за сопутствующей патологии, тяжелых нарушений гемодинамики, а также пациенты, которые сами отказались от предложенной операции ЛЭЭ; 97 пациентов составили операбельную группу.

Пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ были достоверно старше операбельных больных ( $55,8 \pm 14,8$  лет по сравнению с  $51,7 \pm 13,4$  годами), с существенным преобладанием лиц женского пола (61,4% и 38,1% соответственно), «Таблица 3.1».

Обе группы были сопоставимы по функциональному статусу, основная доля была представлена пациентами в III и IV ФК (82,2% неоперабельных и 78,3% операбельных пациентов с ХТЭЛГ). ДТ6МХ, выраженность одышки по Боргу, SpO<sub>2</sub> после Т6МХ в обеих группах была сопоставимой [342].

Таблица 3.1 – Характеристика групп операбельных и неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ

Показатели	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=342)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=97)	p
Возраст, годы (Mean±SD)	55,8±14,8	51,7±13,4	0,0204
Пол, м/ж, n (%)	132 (38,6%)/ 210 (61,4%)	60 (61,9%)/ 37 (38,1%)	0,0001

Продолжение таблицы 3.1

Показатели	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=342)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=97)	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Mean±SD)	28,2±5,8	28,3±5,9	0,8669
ФК (ВОЗ), n (%)			
I	10 (2,9%)	3 (3,1%)	0,8662
II	51 (14,9%)	18 (18,6%)	
III	200 (58,5%)	55 (56,7%)	
IV	81 (23,7%)	21 (21,6%)	
ДТ6МХ, метры	340,5±117,9	341,2±130,5	0,2946
Одышка по Боргу, баллы (Mean±SD)	4,2±1,8	4,5±1,7	0,2278
SpO <sub>2</sub> до/после теста, %	93,8±4,3/90,5±5,7	92,7±4,7/89,2±6,9	0,2568
Время с момента установления ТЭЛА до появления симптомов ЛГ, месяцы, Me [25 %; 75 %]	21,6 [6,1;48,7]	20,5 [8,3;61,3]	0,3719
Время с момента появления жалоб до установления диагноза ХТЭЛГ, месяцы, Me [25 %; 75 %]	24,5 [7,8;54,8]	18,2 [5,9;44,9]	0,1456

П р и м е ч а н и е –ИМТ-индекс массы тела, ФК-функциональный класс, ДТ6МХ-дистанция в тесте 6 минутной ходьбы, SpO<sub>2</sub>-сатурация кислорода, ТЭЛА-тромбоэмболия легочной артерии, ЛГ-легочная гипертензия.

Медиана времени с момента установления ТЭЛА до формирования ЛГ не различалась между группами, у неоперабельных пациентов составила 21,6 [6,1;48,7] мес., а у операбельных 20,5 [8,3;61,3] мес. Длительность периода с момента появления жалоб до установления диагноза ХТЭЛГ составила 24,5 [7,8;54,8] в неоперабельной группе и 18,2 [5,9;44,9] мес., у операбельных больных соответственно. Данные различия не были значимыми (p>0,05).

При анализе группы операбельных пациентов с проведенной ЛЭЭ, время с момента появления жалоб до проведения операции ЛЭЭ составило 50,9 [25,3;86,1] мес., а время с момента установления диагноза до проведения операции ЛЭЭ 13,3 [6,3;27,1] мес.

Достоверных различий между неоперабельными и операбельными пациентами с ХТЭЛГ по частоте клинических симптомов как в дебюте заболевания, так и на момент установления диагноза выявлено не было, «Таблица 3.2», «Таблица 3.3»; наиболее частыми первыми жалобами у неоперабельных и

операбельных пациентов были одышка (92,4% и 89,7%), боли в грудной клетке (18,1% и 15,5%), кашель (14,3% и 13,4%), отеки нижних конечностей (9,9% и 11,3%), слабость (12,6% и 9,3%).

Таблица 3.2 – Клинические симптомы в дебюте ХТЭЛГ, n (%)

Клинические симптомы	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=342)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=97)	p
Одышка	316 (92,4%)	87 (89,7%)	0,3913
Боли в грудной клетке	62 (18,1%)	15 (15,5%)	0,5994
Кашель	49 (14,3%)	13 (13,4%)	0,8522
Кровохарканье	26 (7,6%)	7 (7,2%)	0,3451
Отеки нижних конечностей	34 (9,9%)	11 (11,3%)	0,5994
Головокружения	15 (4,4%)	4 (4,1%)	0,8701
Обмороки	29 (8,5%)	8 (8,2%)	0,9593
Слабость	43 (12,6%)	9 (9,3%)	0,5132
Сердцебиение	18 (5,3%)	10 (10,3%)	0,9967
Потеря массы тела	6 (1,7%)	1 (1,0%)	0,6101

Важно отметить, что частота всех симптомов увеличивалась к моменту верификации диагноза: в обеих группах существенно возросла частота таких симптомов, как отеки нижних конечностей, боли в грудной клетке, слабость, кашель, сердцебиение. Длительность жалоб на кашель и сердцебиение была значимо больше у пациентов с операбельной ХТЭЛГ,  $p < 0,05$ , «Таблица 3.3».

Таблица 3.3 – Клинические симптомы и их длительность (месяцы) на момент установления диагноза ХТЭЛГ

Клинические симптомы	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=342)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=97)
Одышка	n=339 (99,1%)	n=84 (97,7%)
	44,4 (1,0;228,0)	52,8 (1,9;314,4)
Боли в грудной клетке	n=134 (39,2%)	n=30 (34,9%)

## Продолжение таблицы 3.3

Клинические симптомы	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=342)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=97)
	32,4 (2,0;180,0)	24,0 (2,04;132,0)
Кашель	n=109 (32,0%)	n=27 (31,4%)
	29,4 (2,0;147,6)	44,0 (10,0;144,0) *
Кровохарканье	n=22 (6,4%)	n=7 (8,1%)
	35,03 (5,9;144,0)	28,4 (3,6;83,9)
Отеки нижних конечностей	n=134 (39,2%)	n=29 (33,7%)
	24,3 (1,9;120,0)	37,7 (9,9;230,4)
Головокружения	n=54 (15,8%)	n=15 (17,4%)
	23,5 (1,9;204,0)	24,6 (12,0;84,0)
Обмороки	n=32 (9,4%)	n=8 (9,3%)
	34,8 (8,0;300,0)	14,4 (9,9;24,0)
Слабость	n=119 (34,8%)	n=28 (32,6%)
	30,5 (3,95;156,0)	28,3 (2,04;108,0)
Сердцебиение	n=109 (32, 0%)	n=29 (33, 7%)
	22,7 (1,9;120,0)	36,1 (12,0;144,0)*
Потеря массы тела	n=6 (1, 7%)	n=1 (1,2%)
	11,4 (10,0;12,0)	12,0 (12,0;12,0)

Примечание – данные представлены в n (%) и Me (мин-макс), \*p-статистически значимые различия для длительности жалоб

Большинство пациентов как неоперабельных (70%), так и операбельных (66%) имели в анамнезе задокументированный как минимум единственный эпизод острой ТЭЛА. Отсутствие перенесенной ТЭЛА в анамнезе документировалось у 9% неоперабельных больных в сравнении с 1% - в операбельной группе. 2 и более эпизода ТЭЛА чаще отмечались у пациентов с операбельной ХТЭЛГ (p=0,03), «Рисунок 3.1». Системный тромболизис проводился у 7,7% неоперабельных и 6,2% операбельных пациентов, p=0,64.

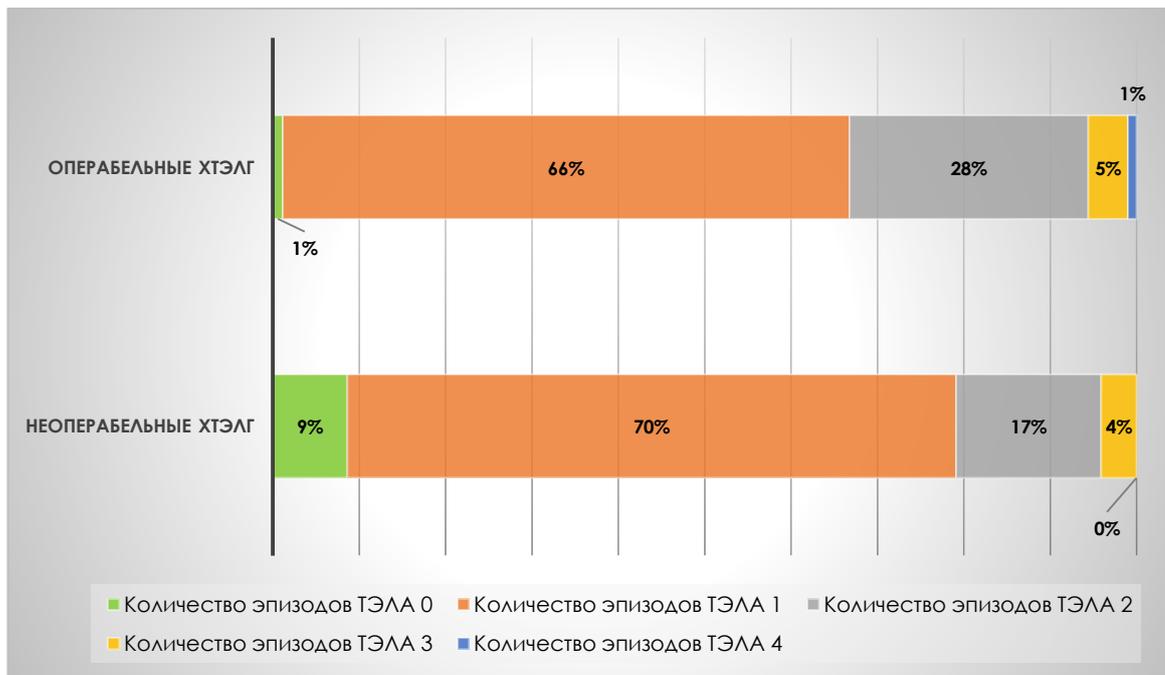


Рисунок 3.1 – Количество эпизодов ТЭЛА у пациентов с ХТЭЛГ

Стартовая антикоагулянтная терапия после эпизода ТЭЛА у неоперабельных и операбельных пациентов не отличалась: варфарин 34% против 44% (с целевым уровнем МНО у 56% и 49% соответственно); ПОАК 27% против 34%; НМГ 4% против 3%, соответственно. Однако приверженность к антикоагулянтной терапии была лучше у операбельных пациентов –71%, против 53% у группы неоперабельных пациентов,  $p=0,008$ .

Основными факторами риска развития заболевания у неоперабельных и операбельных пациентов были тромбозы вен нижних конечностей (51,0% и 60,8%), курение (22,8% и 25,8%), наличие АФС (9,4% и 12,4%). Было выявлено наличие достоверно большего количества пациентов с наследственными тромбофилиями (включая фактор V Лейдена, мутацию гена протромбина, фактора свертываемости F XIII, дефицит антитромбина III, протеина C и протеина S) в группе операбельных пациентов (36,1% против 25,1%,  $p=0,00879$ ) и большего количества пациенток с опытом приема комбинированных оральных контрацептивов (33,3% против 16,1%,  $p=0,03$ ). По частоте выявления АФС группы не различались. Спленэктомия в анамнезе выявлялась у неоперабельных больных с ХТЭЛГ в 5,6% против 1,0% у операбельных больных, однако, различия не достигали статистической значимости

( $p=0,05$ ). Большинство пациентов, как неоперабельных, так и операбельных имели группу крови II (A): 45,6% и 49,5%, «Таблица 3.4».

Таблица 3.4 – Факторы риска развития ХТЭЛГ, n (%)

Показатели	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=342)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=97)	p
Спленэктомия	19 (5,6%)	1 (1,0%)	0,0529
Тромбозы в венах н/к	174 (51,0%)	59 (60,8%)	0,1018
Тромбозы в венах в/к	9 (2,6%)	0	0,1021
Тромбы в правых отделах сердца	9 (2,6%)	1 (1,0%)	0,3484
Курение	78 (22,8%)	25 (25,8%)	0,5891
Длительная иммобилизация	2 (0,6%)	0	0,5079
Онкология	30 (8,8%)	5 (5,1%)	0,2386
Антифосфолипидный синдром	32 (9,4%)	12 (12,4%)	0,4321
Наследственные тромбофилии	86 (25,1%)	35 (36,1%)	0,0087
Прием комбинированных оральных контрацептивов	55 (16,1%)	11 (33,3%)	0,0318
Группа крови			
I (O)	77 (22,5%)	15 (15,5%)	0,4087
II (A)	156 (45,6%)	48 (49,5%)	
III (B)	65 (19,0%)	17 (17,5%)	
IV (AB)	44 (12,9%)	17 (17,5%)	

Большинство пациенток с неоперабельной ХТЭЛГ (76,6%) были в менопаузе ( $p=0,003$ ) в отличие от операбельных ХТЭЛГ – 51,4%, «Таблица 3.5». Связь начала заболевания с беременностью и родами достоверно чаще отмечалась также у неоперабельных пациенток ( $p=0,0376$ ).

Таблица 3.5 – Гинекологический анамнез пациенток с ХТЭЛГ, (%)

Показатели	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=210)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=37)	p
Постменопауза	76,6%	51,4%	0,0038
Непроизвольный выкидыш	14,6%	17,6%	0,4573

## Продолжение таблицы 3.5

Показатели	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=210)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=37)	p
Беременность	92,7%	94,1%	0,7617
Роды	86,2%	94,1%	0,666
Связь начала заболевания с беременностью/родами	6,1%	11,0%	0,0376

При анализе профиля сопутствующих заболеваний обращал на себя внимание тот факт, что почти половина пациентов имели явления правожелудочковой ХСН (54,1% и 49,5% соответственно среди неоперабельных и операбельных пациентов с ХТЭЛГ,  $p < 0,05$ ). При сравнении групп у неоперабельных пациентов достоверно чаще выявлялись: узловой зуб (6,4% против 1,0%), синдром обструктивного апноэ сна (4,1% против 0%,  $p = 0,044$ ), тогда как кава-фильтр чаще был имплантирован операбельным пациентам (13,4% против 5,8%,  $p = 0,023$ ), «Таблица 3.6». Терапия положительным давлением в дыхательных путях не проводилась ни у одно из пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в связи с низкой приверженностью пациентов. В общей сложности у 70 пациентов с ХТЭЛГ зарегистрированы нарушения ритма сердца в виде фибрилляции и трепетания предсердий, четверым пациентам с трепетанием предсердий выполнена успешная радиочастотная абляция (РЧА) кава-трикуспидального истмуса, что позволило восстановить устойчивый синусовый ритм [299].

Таблица 3.6 – Сопутствующие заболевания, n (%)

Показатели	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=342)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=97)	p
Ишемическая болезнь сердца	45 (13,2%)	9 (9,3%)	0,187
Хроническая сердечная недостаточность	185 (54,1%)	48 (49,5%)	0,452
Гипертоническая болезнь	159 (46,5%)	41 (42,3%)	0,495
Ожирение	52 (15,2%)	14 (14,4%)	0,839

Продолжение таблицы 3.6.

Показатели	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=342)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=97)	p
Дислипидемия	12 (3,5%)	4 (4,1%)	0,822
Атеросклероз периферических артерий	37 (10,8%)	8 (8,2%)	0,483
Фибрилляция предсердий/ трепетание предсердий	57 (16,7%)	13 (13,4%)	0,461
Посттромботическая болезнь	122 (35,7%)	42 (43,3%)	0,191
Варикозная болезнь вен н/к	64 (18,7%)	23 (23,7%)	0,328
Установленный кава-фильтр	20 (5,8%)	13 (13,4%)	0,023
Узловой зоб, эутиреоз	22 (6,4%)	1 (1,0%)	0,041
Гипотиреоз	16 (4,7%)	3 (3,1%)	0,455
Тиреотоксикоз	6 (1,7%)	3 (3,1%)	0,469
Сахарный диабет / нарушение толерантности к глюкозе	32 (9,4%)	10 (10,3%)	0,813
Транзиторная церебральная ишемическая атака	23 (6,7%)	5 (5,1%)	0,587
Желчнокаменная болезнь	6 (1,7%)	1 (1,0%)	0,610
Хроническая болезнь почек	57 (16,7%)	13(13,4%)	0,460
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ	46 (13,4%)	19 (19,6%)	0,166
Поверхностный гастрит/эзофагит	37 (10,8%)	15 (15,5%)	0,243
Хронический геморрой	4 (1,2%)	1 (1,0%)	0,812
Системная красная волчанка	6 (1,7%)	1 (1,0%)	0,610
Железодефицитная анемия	14 (4,1%)	3 (3,1%)	0,678
Хроническая обструктивная болезнь легких	32 (9,4%)	9 (9,3%)	0,959
Бронхиальная астма	12 (3,5%)	2 (2,1%)	0,467
Синдром обструктивного апноэ сна	14 (4,1%)	0	0,044
Аденома предстательной железы	2 (2,0%)	0	0,250
Миома матки	38 (11,1%)	4 (10,5%)	0,918
Экстирпация матки	48 (14,0%)	4 (10,5%)	0,579
Подагра	8 (2,3%)	3 (3,1%)	0,658
Имплантированный электрокардиостимулятор	6 (1,7%)	0	0,183

При анализе показателей катетеризации правых отделов сердца у всех пациентов выявлялись признаки высокой прекапиллярной ЛГ (срДЛА  $\geq 25$  мм рт.ст., ДДЛА  $\leq 15$  мм рт.ст., ЛСС  $> 240$  дин  $\times$  с  $\times$  см<sup>-5</sup>), «Таблица 3.7». Достоверных различий по показателям между группами выявлено не было.

Таблица 3.7 – Показатели катетеризации правых отделов сердца у пациентов с неоперабельной и операбельной ХТЭЛГ

Параметры	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=342)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=97)	p
СДЛА, мм рт. ст.	89,4 $\pm$ 22,7	88,8 $\pm$ 20,8	0,864
ДДЛА, мм рт. ст.	30,1 $\pm$ 9,1	30,8 $\pm$ 8,3	0,546
срДЛА, мм рт. ст.	50,6 $\pm$ 12,2	51,2 $\pm$ 12,1	0,760
СДПП, мм рт. ст.	12,3 $\pm$ 5,0	13,8 $\pm$ 5,9	0,054
ДДПП, мм рт. ст.	10,0 $\pm$ 5,4	11,4 $\pm$ 6,5	0,105
срДПП, мм рт. ст.	8,5 $\pm$ 4,5	9,7 $\pm$ 5,4	0,090
СДПЖ, мм рт. ст.	87,2 $\pm$ 22,1	89,1 $\pm$ 21,7	0,563
срДПЖ, мм рт. ст.	15,0 $\pm$ 8,6	15,4 $\pm$ 6,5	0,741
ДЗЛА, мм рт. ст.	7,3 $\pm$ 3,3	7,2 $\pm$ 2,9	0,764
SaO <sub>2</sub> , %	92,6 $\pm$ 4,4	92,9 $\pm$ 3,7	0,614
SvO <sub>2</sub> , %	58,5 $\pm$ 9,1	56,6 $\pm$ 8,6	0,151
СВ, л/мин	3,7 $\pm$ 0,9	3,7 $\pm$ 0,9	0,976
СИ, л/мин*м <sup>2</sup>	1,9 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 0,5	0,184
Ударный объем, мл	49,5 $\pm$ 15,1	50,1 $\pm$ 16,2	0,768
ЛСС, дин $\times$ сек/см <sup>-5</sup>	1026,9 $\pm$ 459,7	1011,4 $\pm$ 424,5	0,811
ОЛС, дин * сек/м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	2072,7 $\pm$ 1743,7	1942,7 $\pm$ 735,5	0,534

П р и м е ч а н и е – Данные представлены в виде (Mean $\pm$ SD). СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; срДЛА – среднее давление в легочной артерии, срДПП – среднее давление в правом предсердии, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ОЛС – общее легочное сопротивление, SvO<sub>2</sub>– сатурация смешанной венозной крови, SaO<sub>2</sub>– насыщение кислородом крови.

## Сопутствующая терапия у пациентов ХТЭЛГ в зависимости от статуса операбельности

На момент поступления в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России регулярно принимали антикоагулянтную терапию преимущественно операбельные пациенты (73% против 57%). Вовсе без антикоагулянтной терапии на момент поступления были преимущественно неоперабельные пациенты (15,8%), тогда как среди операбельных это были 7,2%, «Рисунок 3.2».

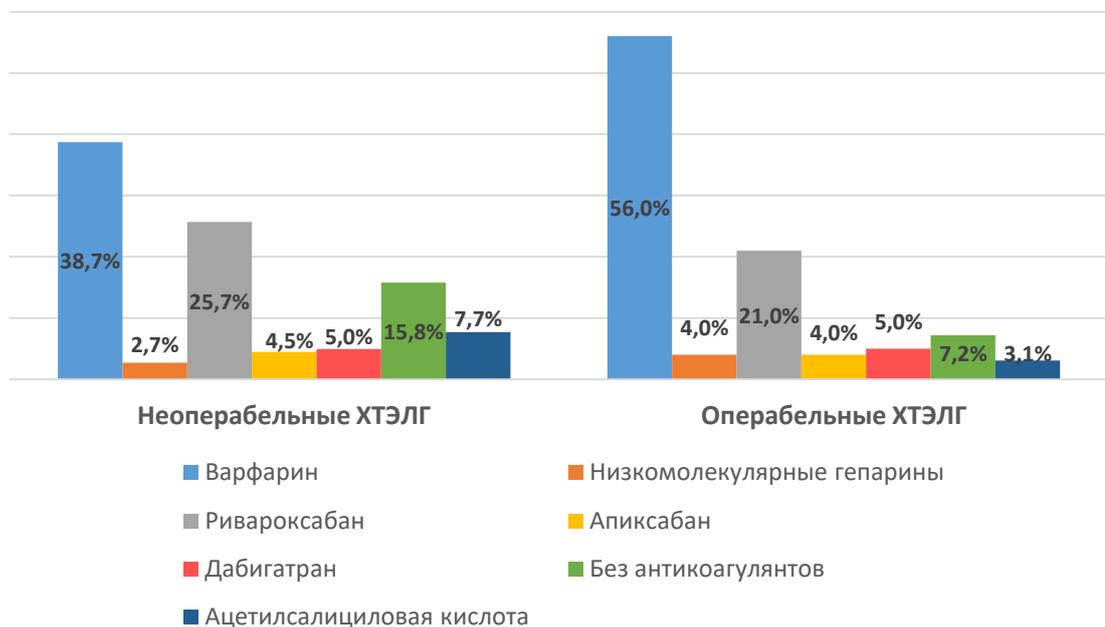


Рисунок 3.2 – Антикоагулянтная терапия у пациентов с ХТЭЛГ при поступлении

Только дезагреганты в виде ацетилсалициловой кислоты принимали 7,7% неоперабельных и 3,1% операбельных пациентов. Наиболее часто назначаемым пероральным антикоагулянтом в обеих группах был варфарин (38,7%- у неоперабельных и 56% у операбельных пациентов с ХТЭЛГ), при этом целевые значения МНО (2,5-3,5) были достигнуты примерно только у половины пациентов в обеих группах (56% и 49% соответственно). Вторым наиболее часто назначаемым антикоагулянтом был ривароксабан -26% у неоперабельных и 21% у операбельных пациентов с ХТЭЛГ, «Рисунок 3.2». После верификации диагноза неоперабельным пациентам чаще всего назначались низкомолекулярные гепарины (НМГ) в лечебных дозах (47,3%), в 40,5%- варфарин и в 12,16% ПОАК. Что касается

операбельных пациентов, то им чаще (54,6%) рекомендовали терапию варфарином, 37,1%- НМГ и единичным пациентам назначались ПОАК, «Таблица 3.8». Большинство пациентов как с неоперабельной, так и операбельной формой, на варфарине были с целевым уровнем МНО 2,5-3,5 (89,2% и 92,6%, соответственно). При МНО ниже 2,5 назначались НМГ. Пациенты, принимающие ПОАК были на целевых дозах, кроме двух пациентов: у одного СКФ было 29 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и поэтому назначен апиксабан в дозе 5 мг/сут, у другого доза ривароксабана 15 мг/сут была продиктована носовыми кровотечениями. У одного неоперабельного пациента был эпизод кишечного кровотечения на варфарине в дозе 3,125 мг/сут, уровень МНО на момент кровотечения не известен, но у пациента было сопутствующее варикозное расширение вен пищевода 2 ст., у одной операбельной пациентки на терапии варфарином в дозе 7,5 мг и уровнем МНО 2,5 – метроррагии, связанные с миомой матки, была переведена на НМГ. У одной операбельной пациентки на терапии варфарином с целевым уровнем МНО 2,5-3,5, субдуральная гематома левой гемисферы, назначение НМГ было невозможно, в связи с наличием гепарининдуцированной тромбоцитопении в 2019 году во время операции ЛЭЭ, была переведена на дабигатран 220 мг/сут.

Таблица 3.8 – Антикоагулянтная терапия после верификации диагноза

Антикоагулянты	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=342)	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=97)
Варфарин	40,5%	54,6%*
	% пациентов с целевым уровнем МНО (2,5-3,5)	
	89,2%	92,6%
Низкомолекулярные гепарины	47,3%*	37,1%
Прямые пероральные антикоагулянты		
Ривароксабан	9,0%	7,2%
Апиксабан	2,3%	0
Дабигатран	0,9%	1,0%

Примечание – \*p<0,05

При сравнительном анализе сопутствующей терапии у неоперабельных и операбельных пациентов с ХТЭЛГ было выявлено, что чаще всего пациенты из обеих групп принимали статины, бета-блокаторы, иАПФ/сартаны, антагонисты кальция (дилтиазем, амлодипин), ацетилсалициловую кислоту чаще принимали неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ по причине сопутствующей ИБС и/или атеросклероза периферических артерий, «Рисунок 3.3».

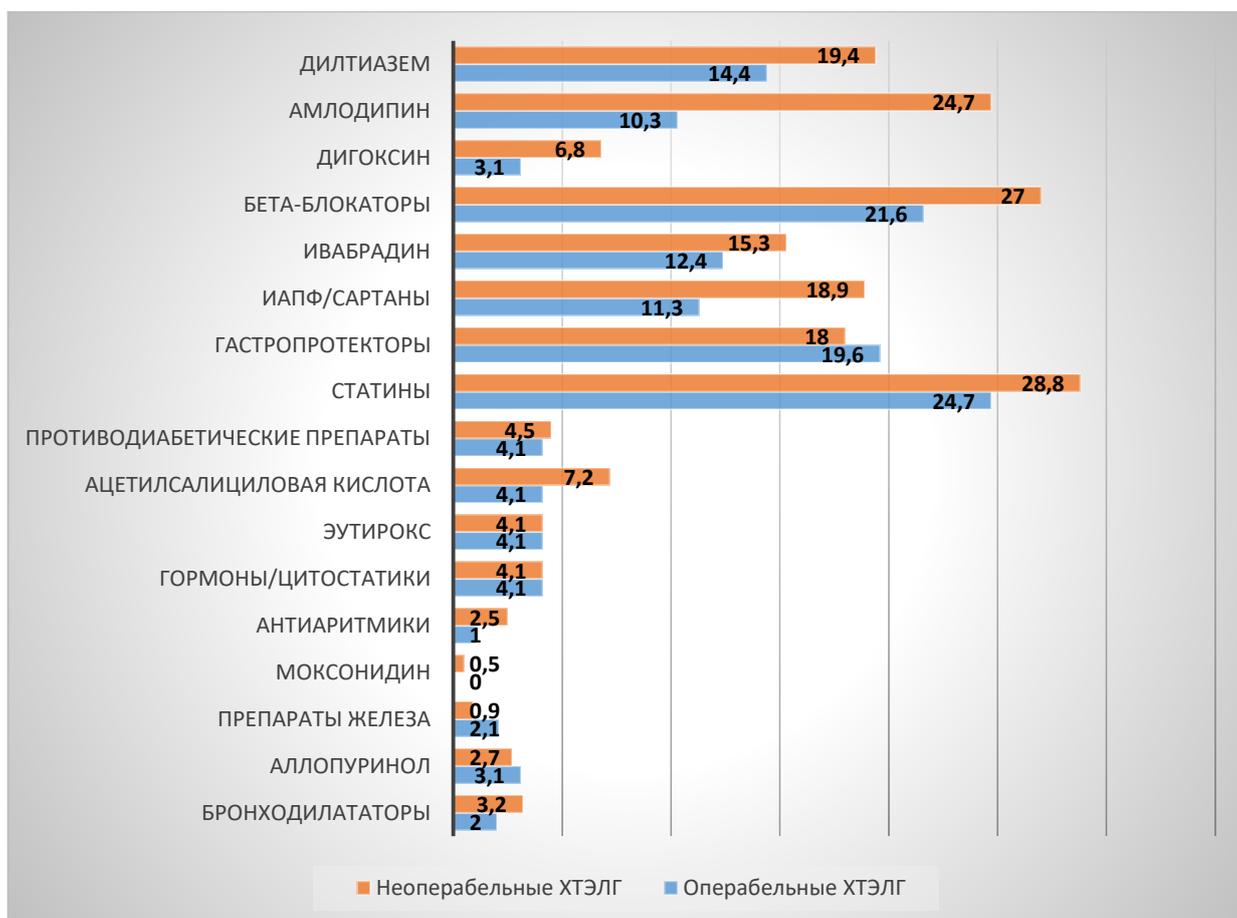


Рисунок 3.3 – Сопутствующая терапия (в %)

При анализе диуретической терапии выявлено, что 68,0% неоперабельных и 59,8% операбельных пациентов принимали петлевые диуретики, преимущественно фуросемид в основном в дозе 40 мг/сут. Из антагонистов минералокортикоидных рецепторов предпочтение отдавалось спиронолактону- 60,4% неоперабельных и

49,5% операбельных пациентов с ХТЭЛГ, в средней дозе 25-50 мг/сут, «Рисунок 3.4».

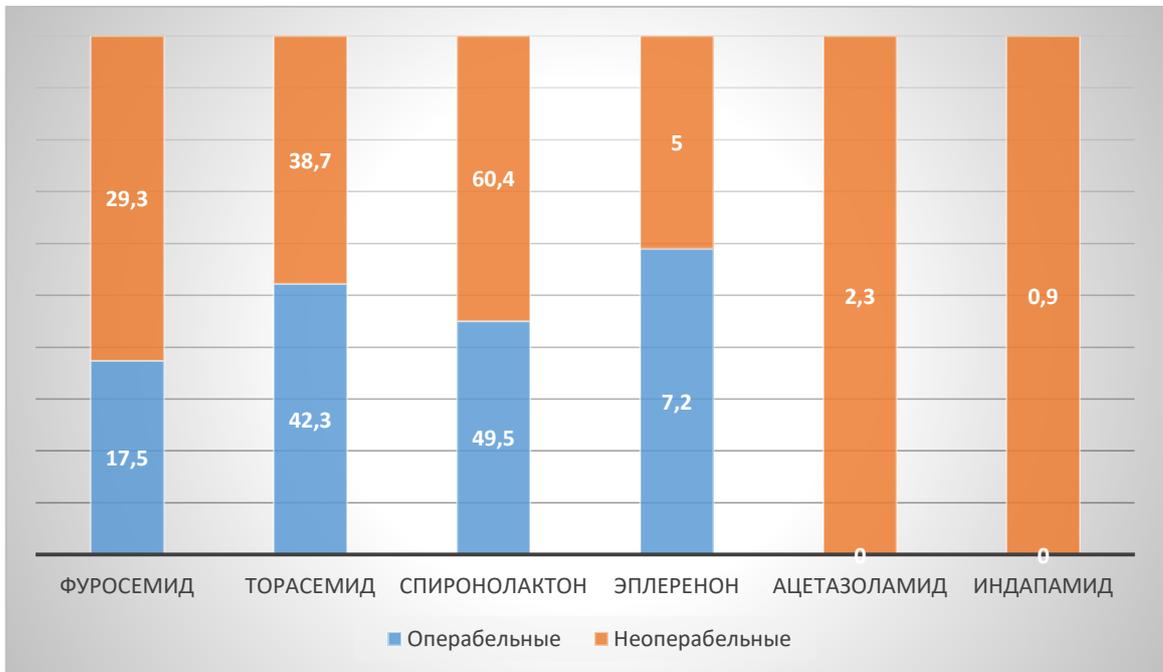


Рисунок 3.4 – Режимы диуретической терапии (в %)

Таким образом, группа неоперабельных пациентов была в среднем на 4 года старше операбельной группы с достоверным преобладанием женщин в периоде менопаузы. Достоверных различий между неоперабельными и операбельными пациентами с ХТЭЛГ по частоте клинических симптомов в дебюте заболевания и на момент установления диагноза выявлено не было, однако при анализе длительности симптомов операбельные пациенты имели более длительные жалобы на кашель и сердцебиения. В спектре факторов риска ХТЭЛГ у операбельных больных более часто выявлялись наследственные тромбофилии (36,1% пациентов) и прием комбинированных оральных контрацептивов (33,3%). Связь начала заболевания с беременностью и родами было достоверно чаще у неоперабельных пациенток. При анализе сопутствующих заболеваний выявлено наличие достоверно большего количества пациентов с узловым зобом (эутиреоз),

синдромом обструктивного апноэ сна в группе неоперабельных пациентов, тогда как кава-фильтр чаще был имплантирован операбельным пациентам (5,9%). По гемодинамическому статусу на момент верификации диагноза достоверных различий между пациентами с неоперабельной и операбельной ХТЭЛГ не выявлено при сопоставимом ФК и средней дистанции в Т6МХ.

На момент поступления в ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России регулярно принимали антикоагулянтную терапию преимущественно операбельные пациенты (73% против 57%). Большинство неоперабельных пациентов после верификации диагноза находились на антикоагулянтной терапии НМГ, тогда как операбельным пациентам чаще назначался варфарин с целевыми уровнями МНО 2,5-3,5. Новых эпизодов ВТЭ в группах пациентов не отмечено. Большие кровотечения чаще встречались при приеме варфарина. Значительное количество как неоперабельных (54,1%), так и операбельных пациентов с ХТЭЛГ (49,5%) были с клиническими проявлениями ХСН, в связи с этим больше чем у половины пациентов была потребность в петлевых диуретиках, преимущественно фуросемиде. Также при анализе сопутствующей терапии наиболее часто пациенты из обеих групп принимали статины, бета-блокаторы, иАПФ/сартаны, антагонисты кальция (дилтиазем, амлодипин).

### **Клинический пример пациента с неоперабельной формой ХТЭЛГ и дистальным поражением легочного русла**

В мае 2018 года в ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России поступила пациентка М. 58 лет с жалобами на одышку, возникающую при минимальной физической нагрузке (ходьба более 4-5 метров); давящую боль за грудиной, неиррадиирующую, не купируемую нитроглицерином, которая возникала при минимальной физической нагрузке, резком изменении положения тела; на учащенное сердцебиение и отеки нижних конечностей.

Впервые одышка стала беспокоить весной 2017 года, после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. По месту жительства выставлен

диагноз обострение хронического обструктивного бронхита. Рекомендованы ингаляции фенотерола, ипратропия бромида -без положительного эффекта. Осенью 2017 года ухудшение состояния в виде резкого нарастания одышки, появления отеков нижних конечностей. Была госпитализирована по месту жительства, где впервые по данным МСКТ легких был поставлен диагноз тромбоэмболии мелких ветвей ЛА, тромбофлебит правой нижней конечности, по данным ЭхоКГ выявлены признаки высокой ЛГ (СДЛА=90 мм рт.ст.). Рекомендован прием ивабрадина 7,5 мг/сут, спиронолактона 50 мг/сут, торасемида 5 мг/сут, варфарина 2 таблетки (МНО при поступлении составило 2,63). В рамках госпитализации в ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России проведено комплексное обследование. По данным ЭхоКГ выявлено расширение правых отделов сердца (ПЗР = 4,0 см), признаки ЛГ: СДЛА = 93-94 мм рт. ст., мГДсТК = 88-89 мм рт.ст., трикуспидальная регургитация 2 степени. По данным сцинтиграфии легких выявлены субсегментарные и сегментарные перфузионные дефекты перфузии в обоих легких-признаки хронической ТЭЛА. По данным МСКТ с ангиопульмонографией признаки хронической тромбоэмболии мелких ветвей ЛА. По данным КПОС – признаки прекапиллярной ЛГ. При селективной АГП выявлены признаки ТЭЛА с поражением дистальных ветвей обеих ЛА. При проведении спирометрии патологии не выявлено. Данные проведенного обследования были обсуждены мультидисциплинарной командой, в том числе с участием сердечно-сосудистого хирурга, интервенционного хирурга, вынесен вердикт о неоперабельности пациентки. Также было отказано в проведении БАП ЛА из-за отсутствия субстрата для данного метода лечения. Учитывая «классическую» неоперабельную форму ХТЭЛГ с поражением дистального русла ЛА, назначена ЛАГ-специфическая терапия риоцигуатом в дозе 2,5 мг 3 раза в сутки, продолжена терапия варфарином с рекомендациями целевого уровня МНО в диапазоне 2,5-3,5, торасемидом 10 мг/сут, спиронолактоном 25 мг/сут. Через год на фоне монотерапии риоцигуатом 7,5 мг/сут у пациентки отмечается улучшение клинического, функционального и гемодинамического статуса, однако в связи с сохранением низкого СИ, высокого уровня NT-proBNP, нарушенной функции

правых отделов сердца, было решено усилить ЛАГ-специфическую терапию в виде добавления мацитентана в дозе 10 мг/сут; на ингаляционный илопрост у пациентки отмечались выраженные НЯ в виде кашля. На фоне двойной ЛАГ-специфической терапии у пациентки достигнуто значительное улучшение в виде увеличения ДТ6МХ, нормализация уровня биомаркеров, размера ПП, улучшение систолической функции ПЖ в виде увеличения значения TAPSE, снижение ЛСС и ДЛА, а также улучшение СИ и SvO<sub>2</sub>, отсутствие клинических признаков СН, «Таблица 3.9».

Таблица 3.9 – Показатели пациентки М. на ЛАГ-специфической терапии

Показатели	Без ЛАГ специфической терапии	Монотерапия риоцигуатом 7,5 мг/сут	Комбинированная терапия Риоцигуат 7,5 мг/сут Мацитентан 10 мг/сут
Клинические признаки сердечной недостаточности	Присутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Функциональный класс (ВОЗ)	III	II	I
ДТ6МХ	387 м Борг 4 б	460 м Борг 5 б	505 м Борг 4 б
Уровень NT-proBNP	NT-proBNP 1500 нг/мл	NT-proBNP 755 нг/мл	NT-proBNP 300 нг/мл
Данные ЭХО-КГ	S ПП 25 см <sup>2</sup> минимальное кол-во жидкости в перикарде TAPSE 1,2 см СДЛА 93 мм рт.ст	S ПП 21 см <sup>2</sup> Нет жидкости в перикарде TAPSE 1,3 см СДЛА 70 мм рт.ст	S ПП 18 см <sup>2</sup> Нет жидкости в перикарде TAPSE 1,6 см СДЛА 45 мм рт.ст
Гемодинамические показатели	ДПП 9 мм рт.ст СИ 1,1 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 56 % ЛСС 1175 дин×сек/см <sup>-5</sup> СрДЛА 55 мм рт.ст.	ДПП 4 мм рт.ст СИ 1,9 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60 % ЛСС 1025 дин×сек/см <sup>-5</sup> СрДЛА 50 мм рт.ст.	ДПП 4 мм рт.ст СИ 2,5 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 67% ЛСС 725 дин×сек/см <sup>-5</sup> СрДЛА 46 мм рт.ст.

### 3.2 Комплексный анализ показателей клинико-функционального и гемодинамического статуса пациентов с технически неоперабельной и резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

У 31 пациента после операции ЛЭЭ развилась резидуальная ЛГ. Медиана времени от ЛЭЭ до верификации диагноза резидуальной ХТЭЛГ составила 6 мес. По возрасту группы пациентов с технически неоперабельной ХТЭЛГ (дистальным типом поражения сосудистого русла) и резидуальной ХТЭЛГ после проведенной ЛЭЭ достоверно не различались с существенным преобладанием женщин в неоперабельной группе (61,3% против 41,9%,  $p=0,04$ ). Различий с неоперабельной группой по ФК и ДбМХ не выявлено, «Таблица 3.10». Обращает на себя внимание тот факт, что в обеих группах преимущественно были пациенты с ФК III-IV, ни у одного пациента с резидуальной ХТЭЛГ не выявлен ФК I.

Таблица 3.10 – Сравнение неоперабельных и резидуальных пациентов с ХТЭЛГ

Параметры	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=222)	Резидуальная группа ХТЭЛГ (n=31)	p
Возраст, годы (Mean±SD)	55,4±16,4	53,2±12,8	0,3602
Пол (м/ж), n (%)	86 (38,7)/136 (61,3)	18 (58,1)/13 (41,9)	0,0405
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Mean±SD)	28,5±5,8	27,9±4,7	0,1775
ДТбМХ, метры (Mean±SD)	341±118	318±130	0,4699
Одышка по Боргу, баллы (Mean±SD)	4,3±1,8	4,6±1,6	0,5078
SpO <sub>2</sub> до/после теста,% (Mean±SD)	93,7±3,6/90,5±4,5	93,4±4,1/88,8±6,8	0,3800
ФК, n (%)	I	6 (2,7)	0
	II	42 (18,9)	6 (19,3)
	III	126 (56,8)	16 (51,6)
	IV	48 (21,6)	9 (29,0)
			0,6316

Продолжение таблицы 3.10

Параметры	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=222)	Резидуальная группа ХТЭЛГ (n=31)	p
Время с момента появления жалоб до установления диагноза, месяцы, Me [25 %; 75 %]	18,8 [5,2;44,5]	17,6 [5,9; 61,7]	0,6409

П р и м е ч а н и е – ИМТ-индекс массы тела, ДТ6МХ-дистанция в тесте 6 минутной ходьбы, SpO<sub>2</sub>-сатурация кислорода, ФК-функциональный класс

Следует отметить, что частота клинических симптомов как исходно, так и на момент установления диагноза была сопоставимой в обеих группах. Наиболее часто предъявляемыми жалобами были одышка при физической нагрузке (92,3% - при технически неоперабельной ХТЭЛГ, 83,9% - в группе резидуальной), боли в грудной клетке (18,0% - при неоперабельной ХТЭЛГ, 16,1% - в группе резидуальной), кашель (14,4% - при неоперабельной ХТЭЛГ, 19,3% - в группе резидуальной), отеки нижних конечностей (9,9% - при неоперабельной ХТЭЛГ, 19,3% - в группе резидуальной), «Таблица 3.11».

К моменту верификации заболевания спектр жалоб в обеих группах расширился. Одышка при физической нагрузке оставалась наиболее частой жалобой больных (99,1% - при неоперабельной ХТЭЛГ, 100% -при резидуальной). Длительность жалоб на сердцебиение (4,0 [1,1;4,8] против 1,0 [1,0;2,0] лет) и отеки нижних конечностей (2,0 [1,3;5,0] против 1,0 [1,0;2,0] лет) была значимо больше у пациентов с резидуальной ХТЭЛГ,  $p < 0,05$ , «Таблица 3.11».

Таблица 3.11 – Клинические симптомы неоперабельных и резидуальных пациентов с ХТЭЛГ в дебюте заболевания и на момент установления диагноза, длительность жалоб (в годах)

Показатели	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=222)		Резидуальная группа ХТЭЛГ (n=31)	
	в дебюте (n, %)	на момент установления диагноза (n, %)	в дебюте (n, %)	на момент установления диагноза (n, %)
Одышка	205 (92,3)	220 (99,1)	26 (83,9)	31 (100,0)
	2,4 [1,0;5,0]		3,9 [1,0;8,0]	
Слабость	28 (12,6)	77 (34,7)	3 (9,7)	10 (32,3)
	2,0 [1,0;3,0]		1,0 [1,0;2,0]	
Боли в грудной клетке	40 (18,0)	87 (39,2)	5 (16,1)	11 (35,5)
	1,8 [1,0;3,0]		2,0 [1,0;3,0]	
Головокружение	10 (4,5)	35 (15,8)	1(3,2)	3 (9,7)
	1,6 [1,0;2,3]		3,0 [1,0;4,8]	
Обмороки	19 (8,6)	21 (9,5)	1 (3,2)	4 (13,0)
	1,0 [1,0;2,6]		1,0 [1,0;1,0]	
Сердцебиение	12 (5,4)	71 (32,0)	3 (9,7)	11 (35,5)
	1,0 [1,0;2,0]		4,0 [1,1;4,8]*	
Кашель	32 (14,4)	71 (32,0)	6 (19,3)	13 (41,9)
	2,0 [1,0;2,6]		2,0 [1,0;9,0]	
Кровохарканье	17 (7,7)	14 (6,3)	5 (16,1)	5 (16,1)
	2,0 [1,0;2,0]		1,0 [1,0;1,0]	
Отеки нижних конечностей	22 (9,9)	87 (39,2)	6 (19,3)	15 (48,4)
	1,0 [1,0;2,0]		2,0 [1,3;5,0]*	

Примечание – \*p<0,05

При сравнении параметров трансторакальной ЭхоКГ выявлено достоверно более высокие значения СДЛА (p=0,03) и размера корня аорты (p=0,0009) у пациентов с резидуальной ХТЭЛГ по сравнению с неоперабельными пациентами. По остальным показателям достоверных различий между группами не получено. В

обеих группах были выявлены признаки высокой ЛГ, гипертрофии и дилатации ПЖ, а также дилатация ствола ЛА и ее ветвей, «Таблица 3.12». При этом сократительная функция ЛЖ была сохранена у всех больных.

Таблица 3.12 – Сравнение параметров трансторакальной эхокардиографии у неоперабельных и резидуальных пациентов с ХТЭЛГ

Показатели	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=222)	Резидуальная группа ХТЭЛГ (n=31)	p
СДЛА, мм рт.ст.	84,8±19,7	92,8 ±20,0	0,035
СПП, см <sup>2</sup>	25,9±8,1	28,9±13,2	0,072
Передне-задний размер ПЖ, см	3,7±0,7	3,9±0,6	0,835
ТПС ПЖ, см	0,7± 0,5	0,7± 0,1	0,991
TAPSE, см	1,7 ±0,8	1,6 ±0,4	0,807
Диастолический индекс эксцентричности ЛЖ	1,5±0,3	1,6 ±0,2	0,396
ЛП, см	3,7 ±0,5	3,8 ±0,6	0,464
КДР ЛЖ, см	4,4±0,6	4,5±0,5	0,254
ТМЖП, см	0,9 ±0,1	1,0 ±0,2	0,063
Корень аорты, см	3,3 ±0,3	3,5±0,3	0,0009
Ствол ЛА, см	3,2 ±0,6	3,3 ±0,4	0,390
Правая ЛА, см	2,2±0,4	2,3±0,4	0,257
Левая ЛА, см	2,1±0,4	2,2±0,4	0,062

Примечание – данные представлены в n (%) и Me [25 %; 75 %]. ЛП- левое предсердие; КДР ЛЖ- конечно-диастолический размер левого желудочка; ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; TAPSE- систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion).

При проведении рентгенографии органов грудной клетки у всех обследованных пациентов имелись признаки прекапиллярной ЛГ. Ширина правого корня легочной артерии (2,3±1,5 против 1,9±0,5 см, p=0,011) в группе пациентов с резидуальной ХТЭЛГ была больше, тогда как право-предсердный коэффициент был значимо больше у неоперабельных пациентов (35,1±6,1 против 29,8±4,4%,

$p=0,041$ ). По остальным показателям достоверных различий не было выявлено, «Таблица 3.13».

Таблица 3.13 – Сравнение рентгенологических параметров у неоперабельных больных и пациентов с резидуальной ХТЭЛГ

Параметры	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=222)	Резидуальная группа ХТЭЛГ (n=31)	p
Ширина правого корня легочной артерии, см	1,9±0,5	2,3±1,5	0,011
Левая легочная артерия, см	2,9±0,4	3,1±0,6	0,137
Высота выпуклости легочного сегмента, мм	4,5±2,4	4,4±2,3	0,904
Право - предсердный коэффициент, %	35,1±6,1	29,8±4,4	0,041
Коэффициент Мура, %	34,6±6,6	34,0±6,8	0,695
Коэффициент Люпи, %	34,9±3,3	34,0±2,9	0,281
Кардиоторакальный индекс, %	53,0±5,9	51,0±5,4	0,106

П р и м е ч а н и е – Данные представлены в виде Mean±SD.

При анализе показателей центральной гемодинамики у всех пациентов выявлялись признаки прекапиллярной ЛГ (срДЛА  $\geq 25$  мм рт.ст., ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт.ст., ЛСС  $> 240$  дин\*сек/см<sup>-5</sup>), «Таблица 3.14». Достоверных различий по показателям между группами выявлено не было.

Таблица 3.14 – Сравнение показателей катетеризации правых отделов сердца у неоперабельных и резидуальных пациентов с ХТЭЛГ

Параметры	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=222)	Резидуальная группа ХТЭЛГ (n=31)
СДЛА, мм рт. ст.	92,7±21,4	93,1±16,8
ДДЛА, мм рт. ст.	31,5±7,9	29,9±6,8
срДЛА, мм рт. ст.	52,7±10,7	51,9±12,4
СДПП, мм рт. ст.	13,6±5,6	11,2±5,3
ДДПП, мм рт. ст.	11,4±4,5	8,6±4,6

## Продолжение таблицы 3.14

Параметры	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=222)	Резидуальная группа ХТЭЛГ (n=31)
срДПП, мм рт. ст.	9,5±4,5	9,4±17,3
СДПЖ, мм рт. ст.	90,5±20,8	92,6±21,8
срДПЖ, мм рт. ст.	16,5±11,3	15,2±6,4
ДЗЛА, мм рт. ст.	7,3±3,1	6,0±2,8
SaO <sub>2</sub> , %	92,6±4,0	92,4±3,5
SvO <sub>2</sub> , %	57,3±9,1	57,4±7,5
СВ, л/мин	3,7±0,9	3,6±1,0
СИ, л/мин*м <sup>2</sup>	1,9±0,5	1,8±0,4
Ударный объем, мл	49,5±15,6	53,8±18,9
ЛСС, дин * сек/см <sup>5</sup>	1099,8±454,6	1044,4±340,3
ОЛС, дин * сек/м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	2365,7±743,4	2080,3±726,7

П р и м е ч а н и е – Данные представлены в виде Mean±SD. СДЛА- систолическое давление в легочной артерии; ДДЛА- диастолическое давление в легочной артерии; ср ДЛА- среднее давление в легочной артерии; срДПП- среднее давление в правом предсердии; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; ДДПЖ - диастолическое давление в правом желудочке; срДПЖ-среднее давление в правом желудочке; ДЗЛА- давление заклинивания легочной артерии; СВ- сердечный выброс; СИ- сердечный индекс; ЛСС- легочное сосудистое сопротивление; ОЛС-общее легочное сопротивление; SvO<sub>2</sub> –сатурация смешанной венозной крови; SaO<sub>2</sub>- насыщение кислородом крови.

При оценке рутинных лабораторных тестов значимых различий не отмечалось, «Таблица 3.15».

Таблица 3.15 – Сравнение лабораторных показателей у неоперабельных и резидуальных пациентов с ХТЭЛГ

Показатели	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=222)	Резидуальная группа ХТЭЛГ (n=31)	p
Калий, ммоль/л (Mean±SD)	4,8±0,34	4,9±0,43	0,346
Натрий, ммоль/л (Mean±SD)	142,0±10,12	141,8±4,65	0,603
Креатинин, мкмоль/л (Mean±SD)	92,5±16,80	92,9±18,81	0,938
Мочевая кислота, мкмоль/л (Mean±SD)	425,2±138,51	345,7±143,87	0,151

Продолжение таблицы 3.15

Показатели	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=222)	Резидуальная группа ХТЭЛГ (n=31)	p
Мочевина, ммоль/л (Mean±SD)	7,4±1,91	6,8±2,89	0,508
Билирубин общий, мкмоль/л (Mean±SD)	28,3±11,22	27,9±10,39	0,886
Общий белок, г/л (Mean±SD)	70,8±6,3	73,2±5,4	0,05
Щелочная фосфатаза, ед/л (Mean±SD)	205,1±56,1	174,7±66,3	0,171
Глюкоза, ммоль/л (Mean±SD)	5,3±1,45	5,4±1,31	0,795
ЛПНП-холестерин, ммоль/л (Mean±SD)	2,8±0,90	2,9±1,08	0,489
ЛПВП-холестерин, ммоль/л (Mean±SD)	1,2±0,36	1,1±0,41	0,486
Общий холестерин, ммоль/л (Mean±SD)	4,4±1,10	4,5±1,28	0,949
С-реактивный белок, мг/дл Me [25 %; 75 %]	0,60 [0,38;2,4]	0,91 [0,37;1,25]	0,056
Триглицериды, ммоль/л (Mean±SD)	1,3±0,72	1,3±0,87	0,880
Гемоглобин, г/дл (Mean±SD)	14,4±2,09	15,0±2,33	0,226
Гематокрит, % (Mean±SD)	43,4±6,28	45,9±8,68	0,108
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л (Mean±SD)	5,1±0,80	5,3±0,77	0,133
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (Mean±SD)	7,5±1,88	7,7±2,20	0,644
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (Mean±SD)	238,3±72,68	243,1±114,98	0,766
СОЭ, мм/час Me [25 %; 75 %]	5,0 [2,0;15,0]	3,0 [2,0;8,0]	0,06
Фибриноген, г/л (Mean±SD)	3,2±0,55	3,4±0,82	0,642
МНО (Mean±SD)	1,9±0,98	2,2±1,04	0,09
Д-димер, мкг/мл Me [25 %; 75 %]	0,4 [0,22;0,97]	0,3 [0,22;1,34]	0,947
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл (Mean±SD)	2,2±1,6	0,9±0,3	0,07
Т4 свободный, пмоль/л (Mean±SD)	17,1±4,1	18,1±5,7	0,615

П р и м е ч а н и е – ЛПНП- липопротеиды низкой плотности; ЛПВП- липопротеиды высокой плотности, СОЭ- скорость оседания эритроцитов, МНО- международное нормализованное отношение

Таким образом, при сравнительном анализе технически неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ, имеющие дистальный тип поражения, и больные с

резидуальной формой заболевания не различались по возрасту, среди неоперабельных пациентов отчетливо преобладали женщины.

Длительность жалоб на сердцебиение и отеки нижних конечностей была значимо больше у пациентов с резидуальной ХТЭЛГ при сопоставимой частоте симптомов как в дебюте, так и на момент установления диагноза. При сравнении параметров трансторакальной ЭхоКГ выявлены достоверно более высокие значения СДЛА и размера корня аорты у пациентов с резидуальной ХТЭЛГ по сравнению с технически неоперабельными пациентами с ХТЭЛГ. По данным рентгенографии органов грудной клетки ширина правого корня ЛА в группе пациентов с резидуальной ХТЭЛГ была больше, тогда как право-предсердный коэффициент был значимо больше у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. При анализе показателей функционального и гемодинамического статуса достоверных различий между группами неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ не получено.

### **3.3 Особенности клинико-функционального и гемодинамического статуса у пациентов с технически неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в сравнении с группой идиопатической легочной гипертензией**

При анализе демографических характеристик выявлено, что пациенты с ХТЭЛГ были старше как в дебюте заболевания, так и на момент установления диагноза по сравнению с пациентами из группы ИЛГ. В группе ИЛГ достоверно большую долю составили женщины (87,5%) по сравнению с пациентами из группы ХТЭЛГ (61,9%). В группе ХТЭЛГ на момент установления диагноза наблюдался достоверно более тяжелый ФК (ВОЗ) с более низкой ДбМХ и высоким баллом одышки по Боргу, при этом SpO<sub>2</sub> до и после теста не различалась в обеих группах. Медиана времени с момента появления жалоб до установления диагноза у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ была сопоставимой – 2,0 [0,7;4,0] и 1,8 [0,4;4,2] лет, соответственно, «Таблица 3.16».

Таблица 3.16 – Демографическая характеристика пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ

Показатели		Группа пациентов с ИЛГ (n=208)	Группа пациентов с ХТЭЛГ (n= 222)	p
Возраст на момент дебюта симптомов, годы (Mean±SD)		34,9±14,1	52,4±14,4	0,00001
Возраст на момент установления диагноза, годы (Mean±SD)		38,6±13,3	55,3±14,6	0,00001
Пол, м/ж, (%)		12,5/ 87,5	38,1/ 61,9	0,00000
Время с момента появления жалоб до установления диагноза, годы Me [25 %; 75 %]		2,0 [0,7;4,0]	1,8 [0,4;4,2]	0,1596
ФК, %	I	7,8	2,0	0,00043
	II	27,9	15,2	
	III	53,9	63,6	
	IV	10,3	19,2	
ДТ6МХ, метры (Mean±SD)		385,8±116,5	341,5±120,1	0,0013
Одышка по Боргу, баллы (Mean±SD)		3,4±1,7	4,4±1,8	0,0000
SpO <sub>2</sub> до/после теста,% (Mean±SD)		94,5±4,5/91,5±8,5	94,0±4,0/90,7±5,7	0,3800

Примечание –ФК- функциональный класс; ДТ6МХ-дистанция в тесте 6 минутной ходьбы; SpO<sub>2</sub>-сатурация кислорода.

При анализе частоты первых клинических проявлений наиболее часто первым проявлением болезни была одышка при выполнении физической нагрузки у 86,1% пациентов с ИЛГ и 92,3% больных с ХТЭЛГ. Головокружение, обмороки, слабость/утомляемость и сердцебиения возникали достоверно чаще у больных с ИЛГ по сравнению с группой ХТЭЛГ в дебюте заболевания, «Таблица 3.17». Тогда

как кровохарканье явилось характерным симптомом и отмечалось у 7,1%, в то время как в группе ИЛГ – у 1,4% больных.

К моменту установления диагноза практически у всех больных имелась одышка на высоте физических нагрузок (98,1% и 98,7%). Пациенты с ИЛГ чаще предъявляли жалобы на головокружение, обмороки, слабость/утомляемость и сердцебиение, тогда как первым симптомом болезни у пациентов с ХТЭЛГ чаще было кровохарканье. Более чем в два раза увеличилась доля пациентов с жалобами на боли в грудной клетке, кашель, отеки нижних конечностей, слабость/утомляемость к моменту установления диагноза. Доля пациентов в группе ИЛГ с кровохарканьем увеличилась к моменту установления диагноза до 4,4%, тогда как у пациентов с ХТЭЛГ осталась неизменной (7,1%). В период установления диагноза пациенты с ИЛГ достоверно чаще продолжали предъявлять жалобы на головокружение (24% против 14,8%) и обмороки (30,4% против 9,7%), сердцебиение (47,8% против 29,7%), слабость/утомляемость (59% против 32,3%), «Таблица 3.17».

Таблица 3.17 – Клинические симптомы в дебюте и на момент установления диагноза у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, n (%)

Клинические симптомы	Первые клинические симптомы		Симптомы к моменту установления диагноза	
	ИЛГ (n=208)	ХТЭЛГ (n=222)	ИЛГ (n=208)	ХТЭЛГ (n=222)
Одышка	179 (86,1%)	205 (92,3%)	204 (98,1%)	219 (98,7%)
Боли в грудной клетке	27 (13,0%)	43 (19,3%)	97 (47,5%)	87 (39,3%)
Кашель	25 (12,0%)	31 (14,2%)	47 (23,0%)	69 (31,0%)
Кровохарканье	3 (1,4%)	16 (7,1%)*	9 (4,4%)	16 (7,1%)
Отеки	20 (9,6%)	17 (7,7%)	77 (37,9%)	80 (36,1%)
Головокружение	22 (10,6%)	9 (3,9%)*	49 (24,0%)	33 (14,8%)*
Обмороки	51 (24,5%)	21 (9,7%)*	62 (30,4%)	21 (9,7%)*
Слабость/утомляемость	75 (36,1%)	24 (11,0%)*	121 (59,0%)	72 (32,3%)*
Сердцебиение	34 (16,3%)	13 (5,8%)*	98 (47,8%)	66 (29,7%)*

Примечание – \* p < 0,05 между пациентами ИЛГ и ХТЭЛГ

При осмотре у больных с ХТЭЛГ чаще в сравнении с группой ИЛГ выявлялись отеки нижних конечностей (69%), гепатомегалия (30%), варикозное расширение вен нижних конечностей (22%), выслушивались хрипы в легких (31%); у больных с ИЛГ – изменения фаланг пальцев (по типу «барабанных палочек») и ногтей (по типу «часовых стекол»). Частота выявления аускультативных признаков (акцент II тона над ЛА, систолический шум над мечевидным отростком и шум Грэхема Стилла) не различалась у больных с ХТЭЛГ и ИЛГ, «Таблица 3.18».

Таблица 3.18 – Данные физикального осмотра пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, n (%)

Параметры	Группа ИЛГ (n=208)	Группа ХТЭЛГ (n=222)
Цианоз	58 (28%)	55 (25%)
Симптом барабанных палочек / часовых стекол	2 (1%)*	0
Акцент II тона над ЛА	204 (98%)	211 (95%)
Систолический шум над мечевидным отростком	189 (91%)	204 (92%)
Шум Грэхема Стилла	54 (26%)	47 (21%)
Хрипы в легких	4 (2%)	69 (31%)*
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2 (1%)	49 (22%)*
Отеки нижних конечностей	75 (36%)	153 (69%) *
Гепатомегалия	21 (10%)	67 (30%) *
Асцит	8 (4%)	11 (5%)

Примечание – \*  $p < 0,05$  между пациентами ИЛГ и ХТЭЛГ

При анализе возможных факторов риска развития ЛГ обнаружено, что дебют заболевания у пациентов с ИЛГ чаще был связан с беременностью (17,8% против 6,3%,  $p=0,03893$ ). У пациентов с ХТЭЛГ в сравнении с ИЛГ достоверно чаще встречались наследственные тромбофилии (увеличение частоты встречаемости полиморфизма в гетерозиготном состоянии гена протромбина, дефицит протеина С и S, а также антитромбина III, АФС, тромбофлебит нижних конечностей,

онкологические заболевания и спленэктомия в анамнезе. Ни у одного больного с ИЛГ в анамнезе не было имплантации кава-фильтра.

При анализе сопутствующих заболеваний обнаружено, что больные с ХТЭЛГ достоверно чаще по сравнению с ИЛГ страдали ХБП (13,55% против 1,92%), нарушениями ритма сердца в виде фибрилляции и трепетания предсердий (16,77% против 3,37%), ГБ (50,32% против 19,71%), что касается ИБС, то в группе пациентов с ИЛГ она не встречалась. У пациентов ИЛГ чаще была патология щитовидной железы (23,08% против 10,97%), «Рисунок 3.5». Также следует отметить, что половина пациентов в обеих группах были с явлениями ХСН [299].



Примечание – \*  $p < 0,05$  между пациентами ИЛГ и ХТЭЛГ

Рисунок 3.5 – Оценка факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, (%) [362]

180 пациентам с ХТЭЛГ и 197 больным с ИЛГ проводилось генетическое исследование 8 полиморфизмов генов системы гемостаза: коагуляционного фактора V Лейдена 1691G>A R506Q, гена протромбина 20210G>A, гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа промоторный регион 4G/5G, гена фактора свертываемости FXIII V34L, гена тромбоцитарного гликопротеина GPIIb/IIIa L33P, гена 5.10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677C>T, гена 5.10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 1298A>C и гена бета-фибриногена в позиции -455G>A. В группе обследованных не было выявлено носителей гомозиготных генотипов по гену Фактора V Лейдена 1691G>A и гену Протромбина 20210G>A. При этом в группе пациентов с ХТЭЛГ показано достоверное увеличение частоты встречаемости полиморфизма в гетерозиготном состоянии GA гена протромбина 20210G>A (p=0,001). Частота выявления остальных исследуемых полиморфизмов в группе пациентов с ХТЭЛГ не отличалась от группы ИЛГ, «Таблица 3.19».

Таблица 3.19 – Частота встречаемости генотипов генов, кодирующих белки системы гомеостаза, у больных ИЛГ и ХТЭЛГ, n (%)

Полиморфизм	Генотип	Группа ИЛГ (n=197)	Группа ХТЭЛГ (n=180)	p
Ген Фактора V Лейдена 1691G>A R506Q (rs6025)	1691GG	193 (98)	171 (95)	0,158
	1691GA	4 (2)	9 (5)	0,147
Ген Протромбина 20210G>A (rs1799963)	20210GG	194 (98,5)	164 (91,1)	0,067
	20210GA	3 (1,5)	16 (8,9)	0,001
Ген Ингибитора активатора плазминогена 1 типа промоторный регион 4G/5G - 675 5G>4G (rs1799768)	-675 5G/5G	32 (16,2)	36 (20)	0,35
	-675 5G/4G	94 (47,7)	83 (46,1)	0,76
	-675 4G/4G	71 (36,1)	61 (33,9)	0,67
Ген фактора свертываемости F XIII 103 G>T V34L (rs5985)	GG	98 (49,7)	107 (59,4)	0,63
	GT	86 (43,7)	66 (36,7)	0,17

Продолжение таблицы 3.19

Полиморфизм	Генотип	Группа ИЛГ (n=197)	Группа ХТЭЛГ (n=180)	p
	ТТ	13 (6,6)	7 (3,9)	0,26
Ген тромбоцитарного гликопротеина GPIIb L33P 1565 G>A (rs5918)	ТТ	137 (69,5)	129 (71,7)	0,73
	ТС	58 (29,4)	47 (26,1)	0,49
	СС	2 (1,0)	4 (2,2)	0,43
Ген 5.10-метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) 677 С>Т (rs1801133)	677СС	104 (52,8)	87 (48,3)	0,41
	677СТ	77 (39,1)	75 (41,7)	0,67
	677ТТ	16 (8,1)	18 (10)	0,59
Ген 5.10-метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) 1298 А>С (rs1801131)	1298АА	79 (40,1)	84 (46,7)	0,21
	1298АС	97 (49,2)	77 (42,8)	0,22
	1298СС	21 (10,7)	19 (10,6)	1
Ген бета-фибриногена позиция -455 G>А (rs1800790)	- 455 GG	107 (54,3)	110 (61,1)	0,21
	- 455GA	81 (41,1)	56 (31,1)	0,064
	-455 AA	9 (4,6)	14 (7,8)	0,21

По результатам проведенной рентгенографии органов грудной клетки у всех обследованных пациентов имелись признаки ЛАГ. У подавляющего числа пациентов всех групп рентгенометрические показатели превышали нормальные значения. У пациентов с ИЛГ были выявлены наибольшие значения коэффициента Мура и высоты выпуклости легочного сегмента ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой ХТЭЛГ, а также признаки увеличения ПЖ чаще выявлялись у пациентов с ИЛГ по сравнению с ХТЭЛГ (91,93% против 79,58%,  $p=0,001$ ), тогда как увеличение ЛП и уплотнение аорты встречалось значимо чаще у пациентов с ХТЭЛГ,  $p=0,0000$ , «Таблица 3.20».

Таблица 3.20 – Рентгенография органов грудной клетки у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ [362]

Показатели	Группа ИЛГ (n=208)	Группа ХТЭЛГ (n= 222)	p
Ширина правого корня ЛА, см (Mean±SD)	2,0 ± 0,71	1,9 ± 0,54	0,706
Коэффициент Мура, % (Mean±SD)	35,8 ± 6,1	34,4 ± 6,2	0,041
Коэффициент Люпи, % (Mean±SD)	35,6 ± 3,4	34,8 ± 3,2	0,251
КТИ, % (Mean±SD)	51,2 ± 6,5	52,5 ± 5,6	0,142
Высота выпуклости легочного сегмента, мм (Mean±SD)	6,2 ± 3,6	4,6 ± 2,3	0,011
Увеличение ПП, n (%)	158 (75,95)	167 (75,35)	0,904
Увеличение ПЖ, n (%)	191 (91,93)	176 (79,58)	0,001
Увеличение ЛП, n (%)	5 (2,53)	39 (17,61)	0,000
Увеличение ЛЖ, n (%)	12 (5,77)	21 (9,46)	0,176
Уплотнение аорты, n (%)	68 (32,72)	156 (69,72)	0,000

Примечание – ЛА – легочная артерия; КТИ – кардиоторакальный индекс; ПП-правое предсердие; ПЖ-правый желудочек; ЛП-левое предсердие; ЛЖ-левый желудочек.

При анализе параметров трансторакальной ЭхоКГ в обеих группах были выявлены признаки гипертрофии и дилатации ПЖ, увеличение площади ПП, а также дилатация ствола ЛА и ее ветвей. Снижение систолической функции ПЖ отмечалось у всех больных в обеих группах. Все пациенты характеризовались прекапиллярной формой ЛГ, с нормальным уровнем ДЗЛА, однако у пациентов с ХТЭЛГ ДЗЛА была выше, по сравнению с пациентами ИЛГ ( $9,3 \pm 2,4$  против  $8,4 \pm 1,8$  мм рт.ст.,  $p=0,004$ ). Наибольшая S ПП была у больных с ХТЭЛГ ( $24 [19,5; 30]$  см<sup>2</sup>), что значительно отличалась от группы ИЛГ ( $21,3 [18,0; 26,7]$  см<sup>2</sup>;  $p=0,007$ ). Выраженность гипертрофии ПЖ (ТПСПЖ) была максимальной у больных с ИЛГ ( $0,73 \pm 0,2$  см) в отличие от группы ХТЭЛГ ( $0,67 \pm 0,1$  см;  $p=0,004$ ). При ИЛГ существенно чаще по сравнению с группой ХТЭЛГ выявлялся выпот в полости перикарда,  $p < 0,05$ .

Сократительная функция ЛЖ была сохранена у больных в обеих группах. Размеры корня аорты ( $3,3 [2,7; 4,9]$  см,  $p=0,00062$ ), ЛП ( $3,7 [3,4; 4,0]$  см,  $p=0,0000$ ),

КДР ЛЖ (4,3 [3,9; 4,6] см,  $p=0,000004$ ) и толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) (1,0 [0,9; 1,1] см,  $p=0,000000$ ), в среднем, были достоверно больше в группе ХТЭЛГ по сравнению с ИЛГ. Также среди пациентов с ХТЭЛГ чаще выявлялось нарушение диастолической функции ЛЖ. При ИЛГ в отличие от группы ХТЭЛГ отмечалось выраженное нарушение геометрии ЛЖ вследствие парадоксального движения МЖП, «Таблица 3.21».

Таблица 3.21 – Показатели трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ [362]

Показатели	Группа ИЛГ (n=208)	Группа ХТЭЛГ (n=222)	p
СПП, см <sup>2</sup> Ме [25 %; 75 %]	21,3 [18,0; 26,7]	24 [19,5; 30]	0,007*
ПЗР ПЖ, см Ме [25 %; 75 %]	3,7 [3,2; 4,3]	3,75 [3,2; 4,3]	0,079
КДО ПЖ, мл Ме [25 %; 75 %]	126,0 [91; 153]	129,5 [94,0; 146]	0,087
КСО ПЖ, мл Ме [25 %; 75 %]	82,0 [51,0; 104,0]	85,0 [64,0; 108,0]	0,232
ТАРСЕ, см Ме [25 %; 75 %]	1,4 [1,3; 1,6]	1,4 [1,3; 1,5]	0,123
Фракционное изменение площади ПЖ, % Ме [25 %; 75 %]	26,2 [23,8; 29,0]	24,7 [22,4; 29,0]	0,364
Фракция выброса ПЖ, % Ме [25 %; 75 %]	33,0 [26,0; 40,0]	31,0 [25,0; 36,0]	0,122
ТПСПЖ, см (Mean±SD)	0,73±0,2	0,67±0,1	0,004*
Корень аорты, см Ме [25 %; 75 %]	3,0 [2,8; 3,3]	3,3 [2,7; 4,9]	0,0006*
ЛП, см Ме [25 %; 75 %]	3,3 [2,95; 3,7]	3,7 [3,4; 4,0]	0,0000*
КДР ЛЖ, см Ме [25 %; 75 %]	4,0 [3,4; 4,5]	4,3 [3,9; 4,6]	0,000004*
ТМЖП, см Ме [25 %; 75 %]	0,9 [0,85; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	0,000000*
Парадоксальное движение МЖП, %	66,86	61,04	0,017*
Индекс эксцентricности ЛЖ (Mean±SD)	1,6±0,35	1,5±0,25	0,258
Нарушение диастолической функции ЛЖ, %	42,86	67,53	0,001*

Продолжение таблицы 3.21

Показатели	Группа ИЛГ (n=208)	Группа ХТЭЛГ (n=222)	p
Ствол ЛА, см Ме [25 %; 75 %]	3,2 [2,9; 3,7]	3,1[2,9; 3,4]	0,253
ТПСПЖ, см (Mean±SD)	0,73±0,2	0,67±0,1	0,004*
Корень аорты, см Ме [25 %; 75 %]	3,0 [2,8; 3,3]	3,3 [2,7; 4,9]	0,0006*
ЛП, см Ме [25 %; 75 %]	3,3 [2,95; 3,7]	3,7 [3,4; 4,0]	0,0000*
КДР ЛЖ, см Ме [25 %; 75 %]	4,0 [3,4; 4,5]	4,3 [3,9; 4,6]	0,000004*
ТМЖП, см Ме [25 %; 75 %]	0,9 [0,85; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	0,000000*
Парадоксальное движение МЖП, %	66,86	61,04	0,017*
Индекс эксцентричности ЛЖ (Mean±SD)	1,6±0,35	1,5±0,25	0,258
Нарушение диастолической функции ЛЖ, %	42,86	67,53	0,001*
Ствол ЛА, см Ме [25 %; 75 %]	3,2 [2,9; 3,7]	3,1[2,9; 3,4]	0,253
Правая ЛА, см Ме [25 %; 75 %]	2,1 [1,9; 2,5]	2,2 [2,0; 2,4]	0,145
Левая ЛА, см Ме [25 %; 75 %]	2,0 [1,8; 2,3]	2,2 [2,0; 2,4]	0,157
СДЛА, мм рт. ст. (Mean±SD)	88,1 ±24,6	84,4 ±21,5	0,119
ДЗЛА, мм рт. ст. (Mean±SD)	8,4±1,8	9,3±2,4	0,004*
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст (Mean±SD)	0,2±0,09	0,2±0,08	0,687
Выпот в полости перикарда, %	38,29	21,43	0,0009*
Вторичное открытие овального окна, %	14,04	7,79	0,073

Примечание – \*Статистически значимо различающиеся показатели. СПП-площадь правого предсердия, ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), ТПСЖ – толщина передней стенки правого желудочка, ЛП – левое предсердие, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЛА-легочная артерия, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ДЗЛА-давление заклинивания в легочной артерии.

Повышение СДЛА по данным КПОС было сопоставимым в обеих группах. Достоверно большие значения ДДЛА, срДЛА, ЛСС и SaO<sub>2</sub> измерялись у больных с ИЛГ, p <0,05. ДЗЛА в среднем находилось в пределах нормальных значений у пациентов всех групп, однако у пациентов с ХТЭЛГ значения ДЗЛА были

достоверно выше,  $p < 0,05$ . При анализе расчетного показателя податливости ЛА, как отношения УО к разнице СДЛА и ДДЛА, достоверных различий между группами не выявлено, «Таблица 3.22».

Таблица 3.22 – Показатели катетеризации правых отделов сердца у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ

Показатели	Группа ИЛГ (n=208)	Группа ХТЭЛГ (n= 222)	p
СДЛА, мм рт. ст. (Mean±SD)	89,9±23,1	89,6±21,5	0,941
ДДЛА, мм рт. ст. (Mean±SD)	38,5±12,6	29,7±8,5	0,000000*
срДЛА, мм рт. ст. (Mean±SD)	57,1±14,9	50,4±11,6	0,0003*
срДПП, мм рт. ст. (Mean±SD)	6,8±4,0	6,9±4,3	0,067
ДЗЛА, мм рт.ст. (Mean±SD)	6,4 ±3,2	7,3±3,3	0,042*
СВ, л/мин (Mean±SD)	3,6±1,08	3,7±0,97	0,535
СИ, л/мин/м <sup>2</sup> (Mean±SD)	2,04±0,6	1,99±0,48	0,544
Ударный объем, мл (Mean±SD)	46,8±15,5	50,3±16,1	0,116
Податливость ЛА мл/мм рт. ст. Ме [25 %; 75 %]	0,85 [0,61;1,22]	0,87 [0,61;1,32]	0,107
ЛСС, дин×сек/см <sup>5</sup> (Mean±SD)	1228,8±586,5	1035,0±483,1	0,009*
SvO <sub>2</sub> , % (Mean±SD)	59,6±9,6	59,2±8,7	0,716
SaO <sub>2</sub> , % (Mean±SD)	94,9±5,2	92,5±4,4	0,0004*

Пр и м е ч а н и е – \*Статистически значимо различающиеся показатели. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; ср ДЛА – среднее давление в легочной артерии, срДПП – среднее давление в правом предсердии, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, SvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови, SaO<sub>2</sub> – насыщение кислородом крови.

СВЭМ была выполнена только 49 больным с ИЛГ и 28 больным с ХТЭЛГ по причине тяжести состояния, а также в связи с выраженными болями в нижних конечностях при педалировании, что связано с детренированностью данной группы пациентов [358]. Отмечалась низкая толерантность к физической нагрузке у большинства пациентов, и медиана максимальной нагрузки у пациентов с ИЛГ составила 50,0 [30,0;75,0] Вт, а у пациентов с ХТЭЛГ - 60,0 [50,0;75,0] Вт. Также в

обеих группах отмечались низкие значения  $VO_2$  реак и  $VE/VCO_2$ . Все полученные параметры СВЭМ были сопоставимы в группе ИЛГ и ХТЭЛГ, исключение составило время нагрузки, которое было значимо больше у пациентов с ИЛГ по сравнению с ХТЭЛГ (9,3 [6,4;12,0] мин против 8,3 [6,5;10,3] мин,  $p=0,002$ ) и ЧСС на максимальной нагрузке, которая также была значимо выше у пациентов с ИЛГ (135,0 [110,0; 145,0] уд/мин против 120,0 [106,0;147,0] уд/мин,  $p=0,016$ ), «Таблица 3.23».

Таблица 3.23 – Показатели эргоспирометрии у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ

Показатели	Группа ИЛГ (n=49)	Группа ХТЭЛГ (n=28)	p
Время нагрузки, мин	9,3 [6,4;12,0]	8,3 [6,5;10,3]	0,002
Макс. нагрузка, Вт	50,0 [30,0;75,0]	60,0 [50,0;75,0]	0,195
ЧСС исходно, уд/мин	84,0 [74,0; 95,0]	83,0 [76,0;92,0]	0,653
ЧСС на макс. нагрузке, уд/мин	135,0 [110,0; 145,0]	120,0 [106,0;147,0]	0,016
$O_2$ пульс покой, мл/уд	3,3 [2,0;4,3]	3,6 [2,8;4,5]	0,144
$O_2$ пульс реак, мл/уд	6,1 [4,5;7,7]	7,1 [5,8;7,1]	0,195
$VO_2$ покой, л/мин	0,30 [0,23;0,37]	0,28 [0,21;0,36 ]	0,302
$VO_2$ реак, л/мин	0,73[0,59;1,07]	0,9 [0,8;1,1]	0,975
$VO_2$ реак, мл/кг/мин	11,2 [8,6;14,6]	10,6 [8,4;12,9]	0,188
% $VO_2$ реак от макс	39,0 [34,0;56,0]	40,0 [38,0;46,0]	0,425
$VCO_2$ покой, л/мин	0,23 [0,16;0,31]	0,25 [0,18;0,32]	0,321
$VCO_2$ реак, л/мин	0,75 [0,57;1,17]	0,9 [0,79;1,0]	0,928
RER макс.	0,99 [0,96;1,02]	1,0 [0,97;1,07 ]	0,232
VE покой, л/мин	11,0 [8,0;15,0]	9,0 [8,04; 15,0]	0,209
VE макс.наг., л/мин	32,0 [23,0; 45,0]	34,0 [26;43]	0,976
VT покой, л	0,46 [0,35;0,67]	0,59 [0,42; 0,68]	0,249

## Продолжение таблицы 3.23

Показатели	Группа ИЛГ (n=49)	Группа ХТЭЛГ (n=28)	p
VT макс.нагр. л	1,17 [0,83;1,63]	1,42 [1,08;1,92]	0,478
VE/VCO <sub>2</sub> slope	41,0 [31,2;46,0]	37,0 [33,0;46,0]	0,542

П р и м е ч а н и е –Данные представлены в виде Me [25 %; 75 %]. ЧСС- частота сердечных сокращений, O<sub>2</sub> пульс –кислородный пульс, VO<sub>2</sub> peak – пиковое потребление кислорода, RER-дыхательный коэффициент, VE-минутная вентиляция, VT-максимальный дыхательный объем, VE/VCO<sub>2</sub>-вентиляционный эквивалент по углекислому газу.

При анализе лабораторных показателей у больных с ХТЭЛГ выявлены достоверно более высокие значения уровня креатинина, мочевины, калия в пределах нормальных значений. Более высокие значения Д-димера, уровня NT-proBNP, фибриногена, СРБ, скорости оседания эритроцитов,  $p < 0,05$  также выявлялись в группе пациентов с ХТЭЛГ. В общем анализе крови у пациентов с ИЛГ отмечались достоверно более высокие значения уровня гемоглобина, гематокрита, числа эритроцитов,  $p < 0,05$ , «Таблица 3.24».

Таблица 3.24 – Лабораторные показатели пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ

Показатели	Группа ИЛГ (n=208)	Группа ХТЭЛГ (n=222)	p
Биохимический анализ крови			
Калий, ммоль/л (Mean±SD)	4,66±0,50	4,86±0,53	0,002*
Натрий, ммоль/л (Mean±SD)	141,66±10,67	141,85±3,85	0,858
Креатинин, мкмоль/л (Mean±SD)	82,59±17,82	92,27±23,85	0,0001*
Мочевая кислота, мкмоль/л (Mean±SD)	373,72±139,34	408,42±144,72	0,167
Мочевина, ммоль/л (Mean±SD)	5,86±1,85	7,46±3,29	0,0000*
Билирубин общий, мкмоль/л (Mean±SD)	23,41±14,08	22,44±12,45	0,567
Глюкоза, ммоль/л (Mean±SD)	5,19±1,13	5,46±1,29	0,073
ХС ЛПНП, ммоль/л (Mean±SD)	2,84±0,86	2,93±1,16	0,607
ХС ЛПВП, ммоль/л (Mean±SD)	1,25±0,36	1,27±0,41	0,681
Общий холестерин, ммоль/л (Mean±SD)	4,66±1,02	4,71±1,33	0,747

## Продолжение таблицы 3.24

Показатели	Группа ИЛГ (n=208)	Группа ХТЭЛГ (n=222)	p
С-реактивный белок, мг/дл Me [25 %; 75 %]	0,16 [0,07; 0,46]	0,52 [0,29; 1,97]	0,002*
Триглицериды, ммоль/л (Mean±SD)	1,31±0,67	1,40±0,74	0,271
NT-proBNP, пг/мл Me [25 %; 75 %]	740,9 [327,3; 2390]	3144 [2032; 4156]	0,011*
Общий анализ крови			
Гемоглобин, г/дл (Mean±SD)	14,88±2,11	14,25±2,45	0,027*
Гематокрит, % (Mean±SD)	44,49±6,32	41,94±8,84	0,008*
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л (Mean±SD)	5,16±0,79	4,92±0,71	0,013*
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (Mean±SD)	7,34±1,97	7,47±2,00	0,592
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (Mean±SD)	219,21±73,59	254,15±116,16	0,003*
Тромбоциты, % (Mean±SD)	0,20±0,06	0,20±0,07	0,680
СОЭ, мм/ч (Mean±SD)	9,81±14,59	15,32±21,61	0,015*
Коагулограмма			
Фибриноген, г/л (Mean±SD)	3,01±0,62	3,39±0,78	0,003*
Д-димер, мкг/мл Me [25 %; 75 %]	0,22 [0,12;0,32]	0,36 [0,2;1,2]	0,0006*
Дефицит протеина С, n (%)	0	35 (15,7)	0,001
Дефицит протеина S, n (%)	2 (1,0)	36 (16,4)	0,003
Дефицит антитромбина III, n (%)	7 (3,1)	24 (10,9)	0,002

Пр и м е ч а н и е – \*Статистически значимо различающиеся показатели. ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таким образом, пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ по сравнению с ИЛГ были старше как на момент дебюта заболевания, так и на момент установления диагноза. Среди пациентов в группе ИЛГ были преимущественно лица женского пола по сравнению с пациентами из группы ХТЭЛГ. Диагноз при ХТЭЛГ устанавливался в более тяжелом ФК, с более низкой Д6МХ и высоким баллом одышки по Боргу.

В дебюте заболевания, как и при ИЛГ, первым симптомом ХТЭЛГ была одышка при физической нагрузке. Также в дебюте заболевания жалобы на

головокружение и обмороки, слабость/утомляемость, сердцебиение возникали достоверно чаще у больных с ИЛГ по сравнению с группой ХТЭЛГ. Характерным симптомом в дебюте заболевания пациентов с ХТЭЛГ было кровохарканье (7,1%). К моменту установления диагноза увеличилась частота всех жалоб, кроме жалоб на кровохарканье и обмороки у пациентов с ХТЭЛГ.

При физикальном осмотре у больных с ХТЭЛГ чаще в сравнении с группой ИЛГ выявлялись отеки нижних конечностей, гепатомегалия, варикозное расширение вен нижних конечностей, выслушивались хрипы в легких.

При анализе возможных факторов риска развития ЛГ и сопутствующих заболеваний обнаружено, что дебют заболевания у пациентов с ИЛГ чаще был связан с беременностью, чаще встречалась патология щитовидной железы.

У пациентов с ХТЭЛГ в сравнении с ИЛГ достоверно чаще встречались наследственные тромбофилии, АФС, ПТБ, онкологические заболевания и спленэктомия в анамнезе, также они чаще по сравнению с ИЛГ страдали ХБП, нарушениями ритма сердца в виде фибрилляции и трепетания предсердий, ГБ, ИБС.

При анализе показателей центральной гемодинамики достоверно большие значения ДДЛА, срДЛА, ЛСС и  $\text{SaO}_2$  измерялись у больных с ИЛГ. ДЗЛА в среднем находилось в пределах нормальных значений у пациентов обеих групп, однако у пациентов с ХТЭЛГ значения ДЗЛА были достоверно выше.

По результатам рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с ИЛГ были выявлены наибольшие значения высоты выпуклости легочного сегмента и коэффициента Мура ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой ХТЭЛГ, а также признаки увеличения ПЖ. Тогда как увеличение ЛП и уплотнение аорты встречалось значимо чаще у пациентов с ХТЭЛГ.

По данным эхокардиографии СПП, ДЗЛА, размеры корня аорты, ЛП, КДРЛЖ, ТМЖП были достоверно больше у больных с ХТЭЛГ. Также среди пациентов с ХТЭЛГ чаще выявлялось нарушение диастолической функции ЛЖ. Выраженность гипертрофии ПЖ (ТПСПЖ) и нарушение геометрии ЛЖ вследствие

парадоксального движения МЖП была больше у пациентов с ИЛГ. При ИЛГ существенно чаще по сравнению с группой ХТЭЛГ выявлялся выпот в перикарде.

По данным СВЭМ время нагрузки и ЧСС на максимальной нагрузке, были значимо выше у пациентов с ИЛГ.

При анализе лабораторных показателей у больных с ХТЭЛГ выявлены достоверно более высокие значения уровня креатинина, мочевины, калия в пределах нормальных значений, более высокие значения фибриногена, Д-димера, СОЭ и СРБ, уровня NT-proBNP. В общем анализе крови у пациентов с ИЛГ отмечались достоверно более высокие значения уровня гемоглобина, гематокрита, числа эритроцитов по сравнению с больными ХТЭЛГ.

В группе пациентов с ХТЭЛГ показано достоверное увеличение частоты встречаемости полиморфизма в гетерозиготном состоянии GA гена протромбина 20210G> A ( $p=0,001$ ).

### **3.3.1 Разработка скринингового опросника для ранней диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и идиопатической легочной гипертензии**

Для разработки скринингового опросника проводилась оценка клинических симптомов, анамнестических сведений, данных физикального осмотра у 130 больных с ХТЭЛГ в сопоставлении с группой сравнения (193 пациентами с ИЛГ) и группой контроля - 88 больными с ГБ. Опросник состоит из 6 разделов, «Таблица 3.25». В дальнейшем проводилась оценка как по общей сумме баллов, так и по отдельным шкалам. По клиническим симптомам и данным физикального осмотра наибольшее количество баллов было при ХТЭЛГ 5 [3;5] и 2,5 [2;4], тогда как у пациентов с ИЛГ – 4 [3;5] и 2 [1;2] соответственно. Суммарное количество баллов также была наибольшей в группе ХТЭЛГ 11,5 [10,5;14], в группе ИЛГ - 10 [9;12], в группе ГБ 2,5 [1;4].

Таблица 3.25 – Опросник для больных с подозрением на наличие ХТЭЛГ и ИЛГ

Признаки	Баллы	
1. Клинические симптомы		
1) Одышка на высоте физической нагрузки или в покое 2) Повышенная утомляемость/слабость 3) Сердцебиение 4) Головокружение 5) Обмороки 6) Боли в груди 7) Кашель 8) Кровохарканье 9) Отеки голеней и стоп		
2. Данные физикального осмотра		
1) Акцент (расщепление) II тона над легочной артерией 2) Систолический шум над мечевидным отростком/Шум Грэхема Стилла 3) Цианоз – центральный / периферический 4) «Барабанные палочки» / «часовые стекла» 5) Асцит / гепатомегалия 6) Периферические отеки 7) Варикозное расширение вен нижних конечностей 8) Хрипы в легких		
3. Анамнестические сведения		
1) Наличие ЛГ у родственников 2) Случаи внезапной смерти по неустановленной причине 3) Прием лекарственных препаратов (аноректики, гормональные контрацептивы, амфетамины, кокаин, химиотерапия) 4) Появление симптомов в период беременности, после родов или аборта 5) Появление симптомов после ОРВИ или пневмонии 6) Появление симптомов после стресса или чрезмерной физической нагрузки 7) Документированная ТЭЛА в анамнезе		
4. Наличие состояний, ассоциированных с ЛГ		
1) Наследственные тромбофилии 2) Имплантированный кава-фильтр 3) Онкология 4) Заболевания щитовидной железы/ заместительная терапия гормонами щитовидной железы 5) Спленэктомия		
5. Наличие признаков ЛГ по данным ЭКГ		
6. Наличие признаков ЛГ по данным рентгенографии органов грудной клетки		

Таким образом, сделан вывод, что пороговым баллом, при котором диагноз ЛГ высоковероятен и требует срочного направления в Экспертный центр был принят  $\geq 11$ , при сумме баллов 5–10 диагноз ЛГ вероятный и желательно направление в Экспертный центр, а при  $<5$  баллов ЛГ отсутствует. В ходе дообследования у всех больных с вероятной ЛГ и/или высоковероятной ЛГ диагноз был верифицирован в ходе детального обследования, включавшего визуализирующие и инвазивные методы.

Валидация опросника проводилась с использованием конструктивной, дискриминантной и критериальной валидности.

Конструктивная валидность опросника изучалась методом «известных групп». Проводился сравнительный анализ данных пациентов, страдающих ГБ, ИЛГ, ХТЭЛГ [343]. При анализе клинических симптомов, выявлено, что достоверно более частыми симптомами при ЛГ по сравнению с группой контроля – пациентами с ГБ являются одышка, утомляемость, сердцебиение, синкопе, кашель, периферические отеки, «Рисунок 3.6».

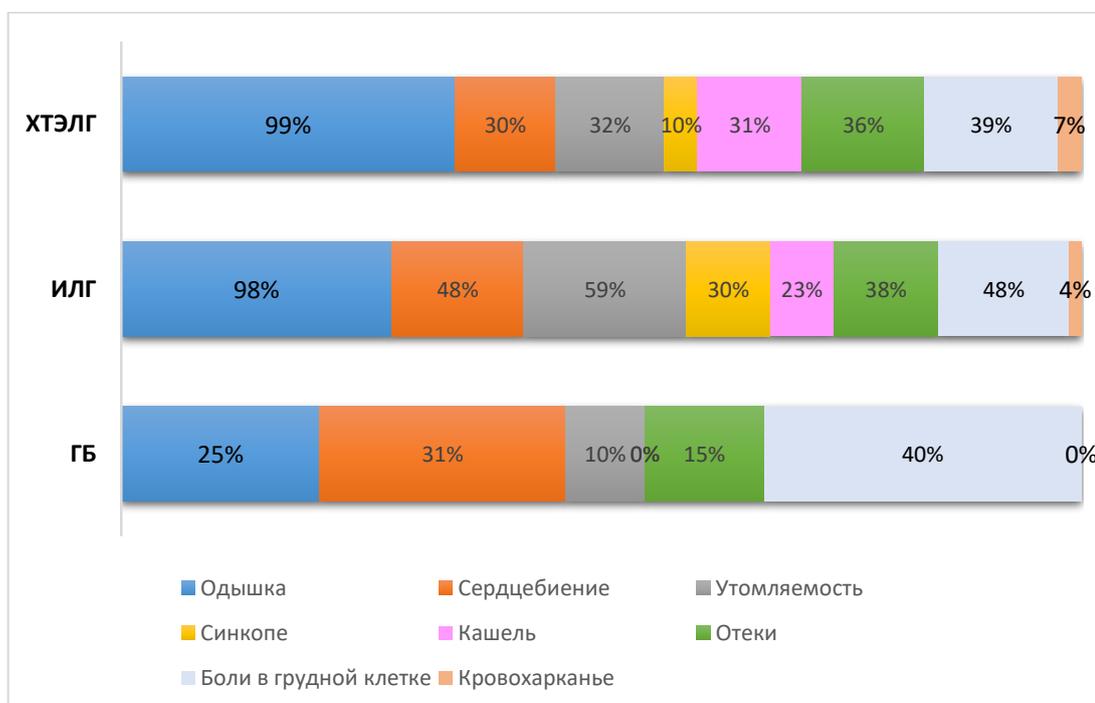


Рисунок 3.6 – Клинические симптомы у больных ГБ и ЛГ различной этиологии

По данным физикального осмотра достоверно чаще при ЛГ выслушивался акцент II тона над ЛА, систолический шум над мечевидным отростком, шум Грэхема Стилла, выявлялся цианоз и деформация дистальных отделов пальцев по типу «барабанные палочки» / «часовые стекла», «Рисунок 3.7».

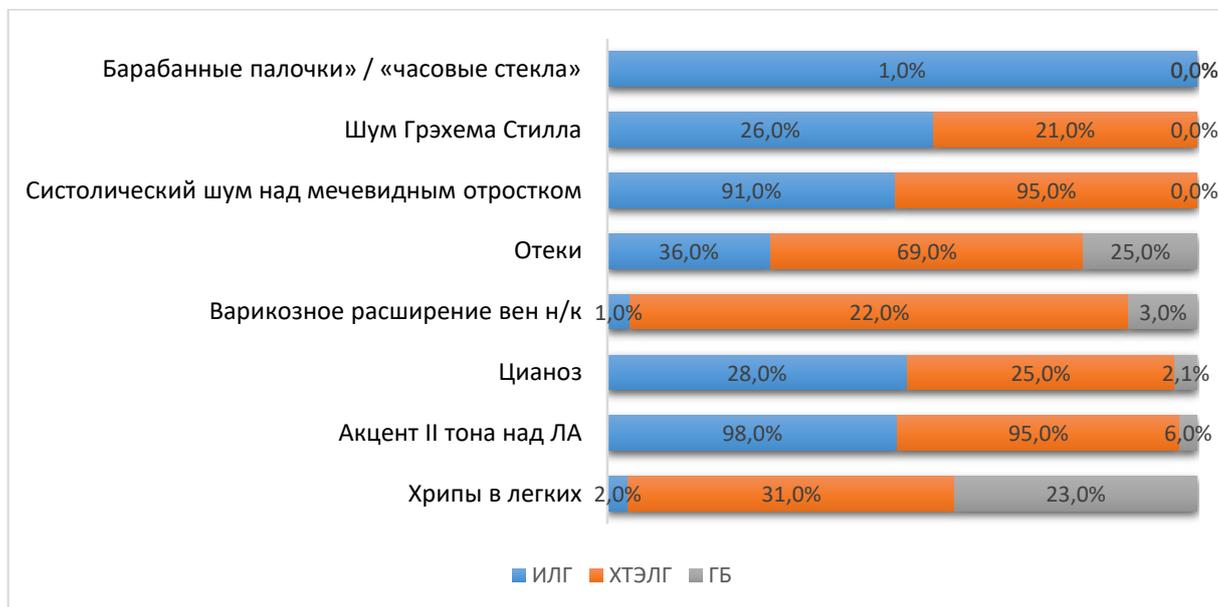


Рисунок 3.7 – Данные физикального осмотра у больных ГБ и ЛГ различной этиологии

При анализе данных анамнеза и сопутствующих заболеваний у пациентов с ГБ в 2,1% и 3,2% случаев выявлялась патология щитовидной железы и онкология соответственно. Дополнительно были вычислены интегральные показатели: данные клинического обследования, данные физикального осмотра, анамнестические сведения, данные о сопутствующих заболеваниях. Также был введен общий суммарный коэффициент - объединение всех анализируемых шкал опросника. Для оценки дискриминантной валидности опросника проводился корреляционный анализ для каждой из трех анализируемых групп и факторный анализ по методу главных компонент, позволяющий сравнительно оценить структуру данных групп ГБ, ИЛГ, ХТЭЛГ. В процессе проведения корреляционного и факторного анализов проверялось, как пункты опросника распределяются по отношению к своим шкалам. Для оценки дискриминантной валидности опросника был выполнен ROC-анализ, позволяющий оценить

чувствительность и специфичность опросника, по суммарной оценке, первичного обследования [337]. В качестве группы контроля была определена группа пациентов с ГБ. Площадь под операционной кривой составила 0,949, ДИ (0,9136-0,982),  $p=0,001$ , «Рисунок 3.8».

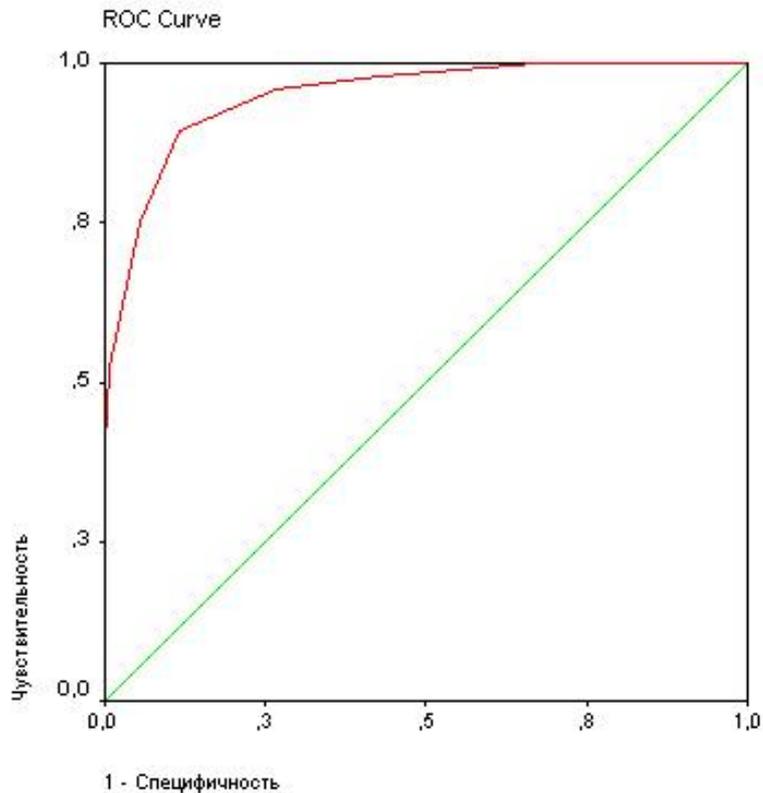


Рисунок 3.8 – Оценка чувствительности и специфичности опросника

Критериальная валидность опросника изучалась посредством оценки корреляций шкал с ФК, значениями срДЛА (по данным КПОС) внутри каждой из групп ЛГ: ИЛГ, ХТЭЛГ. Так, при ИЛГ ФК коррелировал с данными осмотра ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ), а при ХТЭЛГ как ФК, так и срДЛА коррелировали с данными физикального осмотра ( $r=0,61$  и  $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ), «Таблица 3.26».

Таблица 3.26 – Оценка корреляционных шкал внутри групп

Показатели	Симптомы (r)	Осмотр (r)	Сопутствующая патология (r)
ИЛГ: ФК	0,2	0,34*	0,1

Продолжение таблицы 3.26

Показатели	Симптомы (г)	Осмотр (г)	Сопутствующая патология (г)
СрДЛА (КПОС)	0,08	0,12	0,27
ХТЭЛГ: ФК	0,1	0,61*	0,2
СрДЛА (КПОС)	0,001	0,38*	0,03

Примечание: \* $p < 0,05$

Таким образом, по результатам первичного обследования пациентов с ХТЭЛГ и ИЛГ, включавшего жалобы, данные физикального осмотра, сопутствующие состояния, ЭКГ и рентгенологическую картину легких и сердца разработан опросник для скрининга патологии. По итогам проведенной работы доказана валидность разработанного опросника, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в рутинной медицинской практике с целью скрининга пациентов на амбулаторном этапе.

### **3.4 Оценка эффективности различных видов специфической терапии в период предоперационной подготовки технически операбельных больных**

#### **Сравнительная характеристика операбельных пациентов в зависимости от потребности в предоперационные подготовки специфическими препаратами**

47,4% операбельных пациентов с ХТЭЛГ до проведения ЛЭЭ получали предшествующую ЛАГ-специфическую терапию. С целью предоперационной подготовки последняя назначалась больным с ФК III-IV, выраженной дисфункции ПЖ с развитием тяжелой декомпенсации ХСН.

Пациенты двух подгрупп с назначением ЛАГ-специфической терапии (n=46) и без таковой (n=51) исходно не различались по полу и возрасту. Однако пациенты,

которым назначалась предшествующая ЛАГ– специфическая терапия до операции ЛЭЭ чаще предъявляли жалобы на сердцебиение, обмороки, кровохарканье и отеки нижних конечностей; среди них преобладали во основном пациенты с ФК III-IV, с более выраженной одышкой по Боргу. По данным ЭхоКГ среди пациентов в группе с проведением предоперационной подготовки преобладали пациенты с недостаточностью ТК 3-4 степени и наличием выпота в полости перикарда, а также с более высоким уровнем СДЛА. При сравнительном анализе параметров центральной гемодинамики исходно пациенты с предшествующей терапией характеризовались более высоким уровнем СДЛА, ЛСС. По показателям рентгенографии органов грудной клетки группы не различались. Что касается профиля сопутствующих заболеваний, то у пациентов в группе с предшествующей специфической терапией чаще в анамнезе была посттромботическая болезнь, а также ХСН и соответственно большее количество пациентов на петлевых диуретиках (69,6% против 47,1%,  $p < 0,05$ ). Время с момента установления диагноза до проведения операции ЛЭЭ была больше у пациентов с предшествующей ЛАГ-специфической терапией и составила 16,1 [11,1;29,1] мес. против 11,9 [5,4;22,0] мес.,  $p = 0,04$ , «Таблица 3.27».

Таблица 3.27 – Характеристика операбельных пациентов с предшествующей специфической терапией и без нее

Показатели	Подгруппа без специфической терапии (n=51)	Подгруппа на специфической терапии (n=46)	p
Пол, м/ж (%)	64,7/35,3	58,7/41,3	0,19
Возраст, годы Mean±SD	50,8±14,5	52,7±12,1	0,55
Время с момента установления диагноза до проведения операции, мес Me [25 %; 75 %]	11,9 [5,4;22,0]	16,1 [11,1;29,1]	0,04
Клинические симптомы			
Одышка	98%	98%	0,11

Продолжение таблицы 3.27

Показатели	Подгруппа без специфической терапии (n=51)	Подгруппа на специфической терапии (n=46)	p
Боли в грудной клетке	30%	42%	0,47
Головокружение	16%	17%	0,47
Сердцебиение	24%	39%	0,04
Отеки	27%	44%	0,04
Кровохарканье	7%	12%	0,03
Обмороки	7%	14%	0,04
Кашель	36%	27%	0,81
Слабость	36%	27%	0,81
<b>Функциональный статус</b>			
ФК (I/II/III/IV), %	4,4/26,7/51,1/17,8	1,9/11,5/61,5/25,0	0,0006
Т6МХ, м Mean±SD	338,9±140,1	342,9±124,4	0,18
Одышка по Боргу, баллы	3,9±1,7	5±1,7	0,0007
<b>Рентгенография органов грудной клетки</b>			
Ширина правого корня ЛА, см Me [25 %; 75 %]	2,1 [1,8; 2,5]	2,1 [1,8; 2,4]	0,29
Левая легочная артерия, см Me [25 %; 75 %]	2,0 [1,8; 2,3]	2,0 [1,8; 2,3]	0,52
Коэффициент Мура, % Me [25 %; 75 %]	33,0 [31,0;37,0]	34,0 [30,0;37,0]	0,87
Коэффициент Люпи, % Me [25 %; 75 %]	35,0 [32,0;37,0]	34,0 [33,0;36,0]	0,44
КТИ, % Me [25 %; 75 %]	53,0 [49,0;55,0]	51,0 [49,0;56,0]	0,55
<b>Показатели эхокардиографии</b>			
ЛП, см Me [25 %; 75 %]	3,5 [3,3;3,8]	3,7 [3,5;4,0]	0,61
КДР ЛЖ, см Me [25 %; 75 %]	4,4 [4,2;4,9]	4,5 [4,0;4,7]	0,92
ТПСПЖ, см Me [25 %; 75 %]	0,7 [0,6;0,7]	0,7 [0,6;0,8]	0,91
Ствол ЛА, см Me [25 %; 75 %]	3,2 [2,9;3,5]	3,2 [3,0;3,5]	0,83
ТАРСЕ, см Me [25 %; 75 %]	1,5 [1,2;1,7]	1,5 [1,3;1,7]	0,33

Окончание таблицы 3.27

Показатели	Подгруппа без специфической терапии (n=51)	Подгруппа на специфической терапии (n=46)	p
S ПП, см <sup>2</sup> Ме [25 %; 75 %]	26,0 [20,0;32,5]	25,0 [22,0;30,0]	0,32
ПЗР ПЖ, см Ме [25 %; 75 %]	3,7 [3,3;4,5]	3,7 [3,3;4,2]	0,91
СДЛА, мм рт.ст. Ме [25 %; 75 %]	85,0 [75,0;95,0]	91,0 [75,0;105,0]	0,03
Недостаточность ТК 3-4 степени, %	35,5	38,5	0,04
Выпот в перикарде, %	22,2	36,5	0,01
Параметры центральной гемодинамики			
СДЛА, мм рт. ст. Mean±SD	84,4±17,8	90,6±21,3	0,03
срДЛА, мм рт. ст. Mean±SD	50,5±13,3	51,8±10,9	0,62
срДПП, мм рт. ст. Mean±SD	12,2±7,7	10,7±5,3	0,25
SaO <sub>2</sub> , % Mean±SD	92,6±4,1	93,2±3,3	0,82
SvO <sub>2</sub> , % Mean±SD	55,6±9,3	57,7±7,9	0,55
СВ, л/мин Mean±SD	3,7±0,8	3,7±1,0	0,81
СИ, л/мин*м <sup>-2</sup> Mean±SD	1,8±0,5	1,9±0,5	0,27
ЛСС, дин * сек/см <sup>-5</sup> Mean±SD	984,3±477,0	1637,9±370,3	0,01
Сопутствующие заболевания			
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	18 (35,3)	27 (58,7)	0,001
Потребность в петлевых диуретиках, n (%)	24 (47,1)	32 (69,6)	0,03
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	2 (3,9)	5 (10,9)	0,13
Гипертоническая болезнь, n (%)	19 (37,2)	22 (47,8)	0,43
Сахарный диабет, n (%)	7 (13,7)	3 (6,5)	0,48
Ожирение, n (%)	6 (11,8)	8 (17,4)	0,71
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, n (%)	10 (19,6)	13 (28,3)	0,68
Посттромботическая болезнь, n (%)	28 (54,9)	14 (30,4)	0,04
Хроническая болезнь почек, n (%)	4 (7,8)	9 (19,6)	0,20

В стратегии назначения ЛАГ-специфической терапии режим монотерапии был преобладающим (84,9%); двойную специфическую терапию получали – 5 пациентов (10,8%) – 2 пациента илопрост+силденафил, 3 пациента – илопрост+риоцигуат; тройную 2 пациента (4,3%) – комбинация илопроста с бозентаном или с силденафилом. В связи с малым количеством пациентов на комбинированной терапии пациенты для дальнейшего анализа были объединены в общую группу пациентов получавших специфическую терапию. При анализе частоты назначения препаратов специфической терапии наиболее часто назначаемым препаратом явился силденафил (30,9%), вторым по частоте назначения был риоцигуат - 20,6%, илопрост принимали 9,3% операбельных пациентов с ХТЭЛГ. Доля пациентов, принимающих бозентан была невелика - 2,1%. Другие АЭР, такие как мацитентан и амбризентан вовсе не были представлены у операбельных пациентов с ХТЭЛГ, «Таблица 3.28».

Таблица 3.28 – Специфические препараты в режиме монотерапии при предоперационной подготовке операбельных пациентов

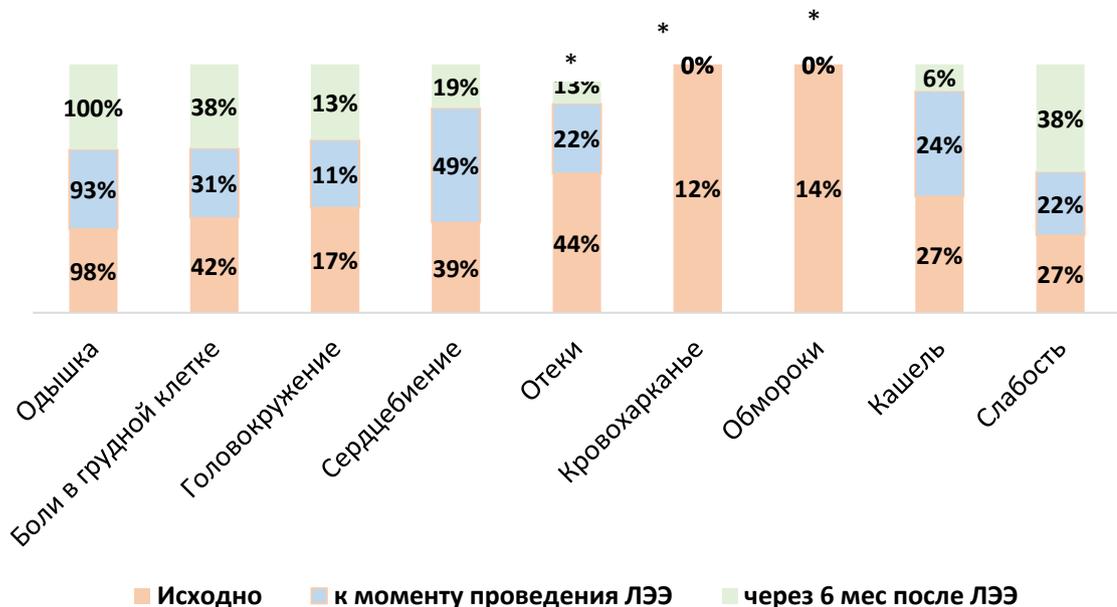
Препараты	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=39)
Бозентан	2,1%
	Суточная доза: 62,5 мг*2 р/сут (50%) 125 мг *2 р/сут (50%)
Илопрост	9,3%
	Суточная доза 10 мкг*6р/сут (77,7%) 10 мкг*3р/сут (11,1%) 10 мкг*4р/сут (11,1%)
	20,6%
Риоцигуат	20,6%
	Суточная доза 2,5 мг*3 р/сут (75%) 2 мг *3 р/сут (20%) 1мг*3 р/сут (5%)
	30,9%
Препараты	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=39)
Силденафил	30,9%

Продолжение таблицы 3.28

Препараты	Операбельные пациенты с ХТЭЛГ (n=39)
	Суточная доза 20мг*3р/сут (83,3%) 10 мг*3р/сут (10,1%) 25 мг*3р/сут (3,3%) 50 мг*3р/сут (3,3%)

### Эффективность специфической терапии в рамках предоперационной подготовки

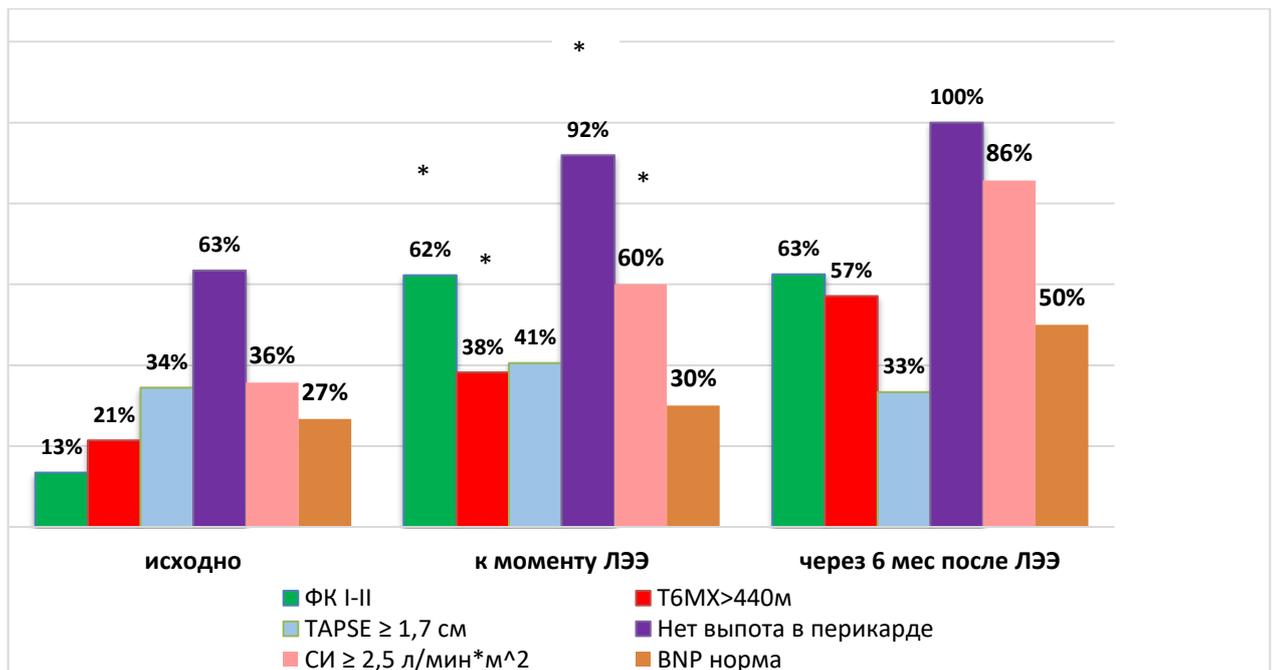
При анализе жалоб пациентов, которые принимали патогенетическую терапию до операции, отмечалось достоверное уменьшение жалоб на отеки нижних конечностей, к моменту проведения операции ЛЭЭ, кровохарканье и обмороки не отмечались ни у одного пациента. Мы проанализировали динамику жалоб у операбельных пациентов к моменту проведения ЛЭЭ и через 6 мес. после ЛЭЭ, «Рисунок 3.9».



Примечание – \*p=0,01

Рисунок 3.9 – Динамика жалоб у операбельных пациентов, которые находились на ЛАГ- специфической терапии

Также к моменту проведения ЛЭЭ отмечалось достоверное увеличение пациентов во ФК I-II ( $p=0,0000$ ) с прохождением ДТ6МХ  $\geq 440$  м ( $p=0,03$ ), достижением СИ  $\geq 2,5$  л/мин\*м<sup>2</sup> ( $p=0,02$ ), 92% пациентов исходно не имели выпота в полости перикарда по данным ЭхоКГ, а через 6 мес. после ЛЭЭ число таких пациентов увеличилось до 100% ( $p=0,0004$ ), «Рисунок 3.10».



Примечание – \* $p < 0,05$

Рисунок 3.10 – Достижение критериев низкого риска в динамике у операбельных пациентов на предшествующей ЛАГ-специфической терапии

Пациенты, у которых был регресс ЛГ после ЛЭЭ была отменена специфическая терапия, остальные продолжили принимать ЛАГ-специфическую терапию, начатую в период предоперационной подготовки.

При оценке показателей ЭхоКГ у пациентов после ЛЭЭ на ЛАГ-специфической терапии отмечается улучшение функции правых отделов сердца в виде уменьшения площади ПП, ПЗР ПЖ, также отмечалось достоверное уменьшение СДЛА. Увеличился КДР ЛЖ, достоверно уменьшилось количество пациентов с выпотом в перикарде, «Таблица 3.29».

Таблица 3.29 – Показатели эхокардиографии у операбельных пациентов на ЛАГ-специфической терапии в динамике

Параметры		Исходно (n=46)	К моменту проведения ЛЭЭ (n=45)	Через 6 мес после ЛЭЭ (n=16)	p
ЛП, см Me [25 %; 75 %]		3,7 [3,5;4,0]	3,8 [3,6;4,0]	3,8 [3,4;4,0]	0,36
КДР ЛЖ, см Me [25 %; 75 %]		4,5 [4,0;4,7]	4,7 [4,3;5,0]	4,9 [4,6;5,0]	<sup>1,3</sup> 0,004
ТПСПЖ, см Me [25 %; 75 %]		0,7 [0,6;0,8]	0,7 [0,7;0,8]	0,6 [0,6;0,7]	0,103
Ствол ЛА, см Me [25 %; 75 %]		3,2 [3,0;3,5]	3,0 [2,8;3,3]	2,9 [2,7;3,1]	0,842
TAPSE, см Me [25 %; 75 %]		1,5 [1,3;1,7]	1,6 [1,3;1,8]	1,6 [1,3;1,7]	0,06
S ПП, см <sup>2</sup> Me [25 %; 75 %]		25,0 [22,0;30,0]	20,0 [18,0;28,0]	19,5 [17,0;23,0]	<sup>1,2</sup> 0,02 <sup>1,3</sup> 0,02
ПЗР ПЖ, см Me [25 %; 75 %]		3,7 [3,3;4,2]	3,2 [2,9;3,7]	2,9 [2,8;3,4]	<sup>1,2</sup> 0,000 <sup>1,3</sup> 0,0001
СДЛА, мм рт.ст. Me [25 %; 75 %]		91,0 [75,0;105,0]	65,0 [39,0;84,0]	50,0 [40,0;70,0]	<sup>1,2</sup> 0,0000 <sup>1,3</sup> 0,0000
Выпот в перикарде, %		36,5%	8,1%	0	0,004
Недостаточность ТК по ЭХО, %	1	13,5%	34,1%	37,5%	0,121
	2	48,1%	43,2%	43,7%	
	3	34,6%	22,7%	18,7%	
	4	4,0%	0	0	

Примечание – <sup>1,2</sup>-исходно и к моменту проведения ЛЭЭ, <sup>1,3</sup>-исходно и через 6 мес после ЛЭЭ. ЛП – левое предсердие, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ТПСЖ – толщина передней стенки правого желудочка, ЛА-легочная артерия, TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), SПП-площадь правого предсердия, ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТК-трикуспидальный клапан.

При анализе рентгенографических показателей у пациентов достоверно уменьшалась ширина правого корня ЛА и размер левой легочной артерии к моменту проведения ЛЭЭ, «Таблица 3.30».

Таблица 3.30 – Показатели рентгенографии органов грудной клетки у операбельных пациентов на ЛАГ-специфической терапии в динамике

Параметры	Исходно (n=46)	К моменту проведения ЛЭЭ (n=32)	Через 6 мес после ЛЭЭ (n=12)	p
Ширина правого корня легочной артерии, см	2,1 [1,8; 2,4]	1,8 [1,6; 2,1]	1,8 [1,7; 2,1]	<sup>1,2</sup> 0,001
Левая легочная артерия, см	2,0 [1,8; 2,3]	2,7 [2,5; 2,9]	2,8 [2,6; 2,9]	<sup>1,2</sup> 0,0000 <sup>1,3</sup> 0,0000
Коэффициент Мура, %	34,0 [30,0;37,0]	31,0 [26,0;37,0]	27,0 [23,0;33,0]	0,227
Коэффициент Люпи, %	34,0 [33,0;36,0]	35,0 [32,0;37,0]	32,0 [29,0;34,0]	0,934
Кардиоторакальный индекс, %	51,0 [49,0;56,0]	51,0 [45,0;55,0]	48,0 [46,0;51,0]	0,503

П р и м е ч а н и е – <sup>1,2</sup>-исходно и к моменту проведения ЛЭЭ, <sup>1,3</sup>-исходно и через 6 мес после ЛЭЭ. Данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %]

При анализе гемодинамических показателей в динамике у пациентов к моменту проведения ЛЭЭ и через 6 мес. после проведенной ЛЭЭ на ЛАГ-специфической терапии отмечалось достоверное улучшение всех показателей, кроме срДПП и SaO<sub>2</sub>, «Таблица 3.31».

Таблица 3.31 – Показатели катетеризации правых отделов сердца у операбельных пациентов на ЛАГ-специфической терапии в динамике

Параметры	Исходно (n=46)	К моменту проведения ЛЭЭ (n=20)	Через 6 мес после ЛЭЭ (n=16)	p
срДЛА, мм рт. ст.	51,8±10,9	41,2±16,3	33,0±10,2	<sup>1,2</sup> 0,01 <sup>1,3</sup> 0,003
срДПП, мм рт. ст.	10,7±5,3	10,0±4,7	8,2±4,4	0,283
SaO <sub>2</sub> , %	93,2±3,3	94,4±4,0	95,8±4,3	0,688
SVO <sub>2</sub> , %	57,7±7,9	63,7±5,1	69,0±6,0	<sup>1,2</sup> 0,014 <sup>1,3</sup> 0,003
СВ, л/мин	3,7±1,0	4,2±1,1	4,6 ±0,5	<sup>1,3</sup> 0,024
СИ, л/мин*м <sup>2</sup>	1,9±0,5	2,3±0,5	2,5±0,4	<sup>1,2</sup> 0,026 <sup>1,3</sup> 0,007

Продолжение таблицы 3.31

Параметры	Исходно (n=46)	К моменту проведения ЛЭЭ (n=20)	Через 6 мес после ЛЭЭ (n=16)	p
ЛСС, дин * сек/см <sup>^5</sup>	1637,9±370,3	637,5±353,4	417,7±217,2	<sup>1,2</sup> 0,0005 <sup>1,3</sup> 0,0001

Примечание – <sup>1,2</sup>-исходно и к моменту проведения ЛЭЭ, <sup>1,3</sup>-исходно и через 6 мес после ЛЭЭ; срДЛА – среднее давление в легочной артерии, срДПП – среднее давление в правом предсердии, SaO<sub>2</sub> – насыщение кислородом крови, SvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

### Отсутствие специфической терапии в рамках предоперационной подготовки

При анализе жалоб операбельных пациентов, которым не была назначена предшествующая ЛАГ-специфическая терапия перед оперативным лечением, выявлено достоверное уменьшение жалоб на кашель (p=0,04), «Рисунок 3.11».

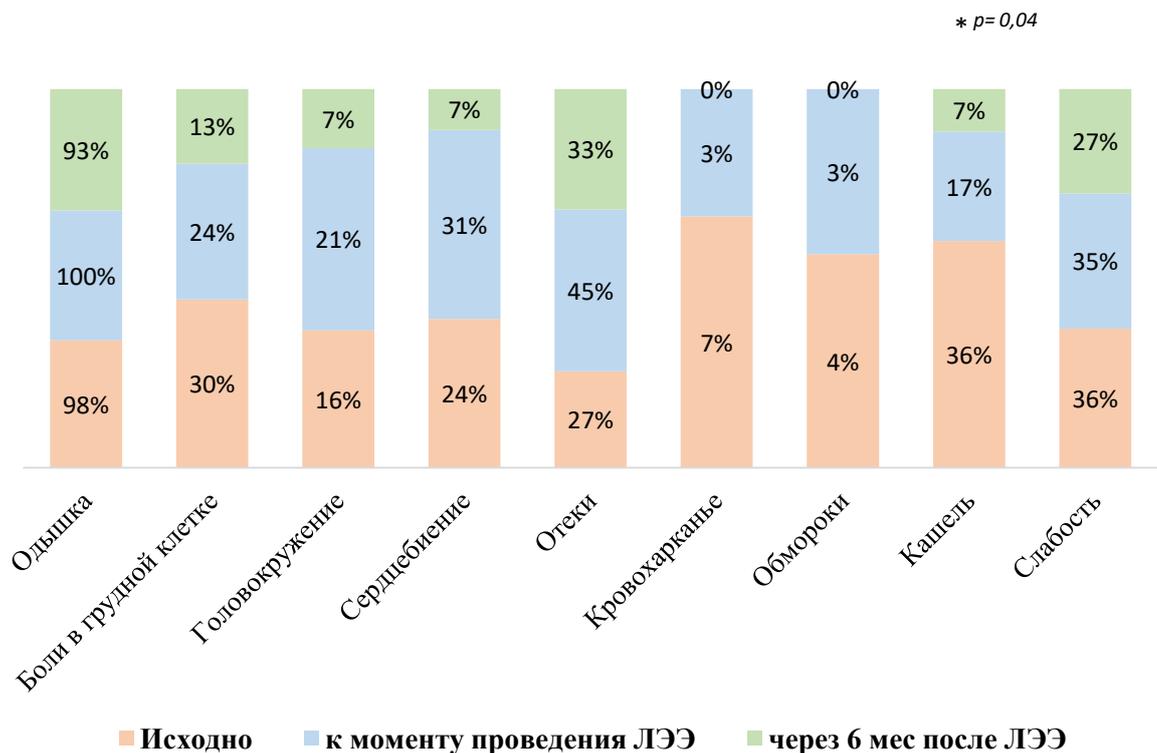
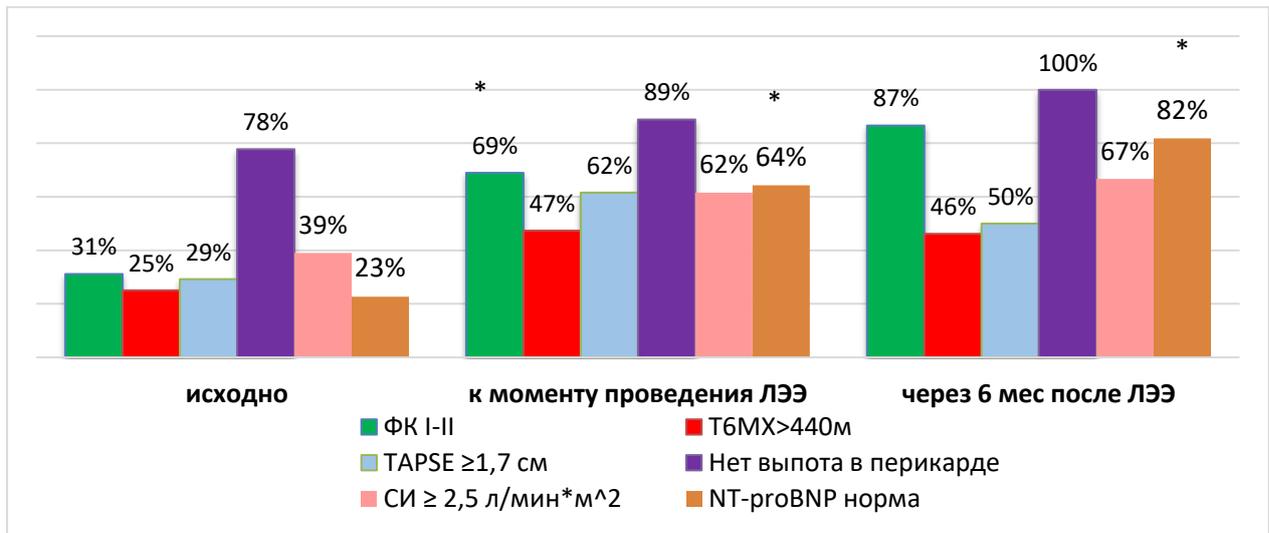


Рисунок 3.11 – Динамика жалоб у операбельных пациентов, которые были без ЛАГ- специфической терапии

К моменту проведения ЛЭЭ отмечалось увеличение количества пациентов в I-II ФК (p=0,0001) и нормализация уровня NT-proBNP у 64%, а к 6 мес. после ЛЭЭ-

у 82% пациентов отмечалась нормализация уровня NT-proBNP ( $p=0,002$ ), «Рисунок 3.12».



Примечание – \* $p=0,01$

Рисунок 3.12 – Достижение критериев низкого риска в динамике у операбельных пациентов без предварительной ЛАГ-специфической терапии

У пациентов без ЛАГ-специфической терапии в рамках предоперационной подготовки по данным ЭхоКГ отмечалось достоверное улучшение функции как левых отделов сердца (увеличение ЛП, КДР ЛЖ), так и правых (уменьшение площади ПП, ПЗР ПЖ), снижение СДЛА и уменьшение ствола ЛА, «Таблица 3.32».

Таблица 3.32 – Показатели эхокардиографии у операбельных пациентов без ЛАГ-специфической терапии в динамике

Параметры	Исходно (n=51)	К моменту проведения ЛЭЭ (n=27)	Через 6 мес после ЛЭЭ (n=15)	p
ЛП, см Ме [25 %; 75 %]	3,5 [3,3;3,8]	3,7 [3,4;4,1]	4,1 [3,7;4,2]	<sup>1,3</sup> 0,018
КДР ЛЖ, см Ме [25 %; 75 %]	4,4 [4,2;4,9]	4,9 [4,6;5,1]	4,9 [4,7;5,3]	<sup>1,2</sup> 0,007 <sup>1,3</sup> 0,003
ТПСПЖ, см Ме [25 %; 75 %]	0,7 [0,6;0,7]	0,6 [0,6;0,7]	0,6 [0,4;0,6]	0,181
Ствол ЛА, см Ме [25 %; 75 %]	3,2 [2,9;3,5]	2,9 [2,7;3,2]	2,7 [2,4;3,0]	<sup>1,3</sup> 0,001

## Продолжение таблицы 3.32

Параметры	Исходно (n=51)	К моменту проведения ЛЭЭ (n=27)	Через 6 мес после ЛЭЭ (n=15)	p	
TAPSE, см Me [25 %; 75 %]	1,5 [1,2;1,7]	1,7 [1,5;1,8]	1,5 [1,4;1,8]	0,144	
S ПП, см <sup>2</sup> Me [25 %; 75 %]	26,0 [20,0;32,5]	18,0 [16,0;26,0]	19,0 [16,0;21,0]	<sup>1,2</sup> 0,023 <sup>1,3</sup> 0,005	
ПЗР ПЖ, см Me [25 %; 75 %]	3,7 [3,3;4,5]	3,0 [2,8;3,4]	2,8 [2,7;3,0]	<sup>1,2</sup> 0,002 <sup>1,3</sup> 0,0001	
СДЛА, мм рт.ст. Me [25 %; 75 %]	85,0 [75,0;95,0]	41,0 [35,0;65,0]	35,0 [33,0;38,0]	<sup>1,2</sup> 0,0000 <sup>1,3</sup> 0,0000	
Выпот в перикарде, (%)	22,2%	11,1%	0	0,664	
Недостаточн ость ТК по ЭХО, %	1	20,0%	53,6%	46,7%	0,957
	2	44,4%	28,6%	46,7%	
	3	33,3%	17,9%	6,7%	
	4	2,2%	0	0	

Примечание – <sup>1,2</sup>-исходно и к моменту проведения ЛЭЭ, <sup>1,3</sup>-исходно и через 6 мес после ЛЭЭ. ЛП – левое предсердие, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ТПСЖ – толщина передней стенки правого желудочка, ЛА-легочная артерия, TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), SПП-площадь правого предсердия, ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТК-трикуспидальный клапан.

При анализе рентгенологических показателей отмечалось достоверное уменьшение ширины правого корня ЛА, левой ЛА, коэффициента Мура, КТИ, «Таблица 3.33».

Таблица 3.33 – Показатели рентгенографии у операбельных пациентов без ЛАГ-специфической терапии в динамике

Параметры	Исходно (n=51)	К моменту проведения ЛЭЭ (n=27)	Через 6 мес после ЛЭЭ (n=15)	p
Ширина правого корня ЛА, см	2,1 [1,8; 2,5]	1,8 [1,6; 2,1]	1,6 [1,5; 1,8]	<sup>1,3</sup> 0,00001
Левая легочная артерия, см	2,0 [1,8; 2,3]	2,5 [2,4; 2,6]	2,4 [2,3; 2,6]	<sup>1,2</sup> 0,001 <sup>1,3</sup> 0,0007
Коэффициент Мура, %	33,0 [31,0;37,0]	31,0 [28,0;32,0]	29,0 [27,0;32,0]	<sup>1,3</sup> 0,006
Коэффициент Люпи, %	35,0 [32,0;37,0]	34,0 [33,0;37,0]	33,0 [29,0;35,0]	0,213

## Продолжение таблицы 3.33

Параметры	Исходно (n=51)	К моменту проведения ЛЭЭ (n=27)	Через 6 мес после ЛЭЭ (n=15)	p
Кардиоторакальный индекс, %	53,0 [49,0;55,0]	47,0 [42,0;51,0]	48,0 [46,0;51,0]	<sup>1,2</sup> 0,012

Примечание – <sup>1,2</sup>-исходно и к моменту проведения ЛЭЭ, <sup>1,3</sup>-исходно и через 6 мес после ЛЭЭ. Данные представлены в виде Me [25 %; 75 %].

При анализе гемодинамических показателей отмечено достоверное повышение SaO<sub>2</sub> через 6 мес. после операции, снижение срДЛА, ЛСС и ОЛС как моменту проведения ЛЭЭ, так и через 6 мес после ЛЭЭ, «Таблица 3.34».

Таблица 3.34 – Показатели катетеризации правых отделов сердца у операбельных пациентов без ЛАГ-специфической терапии в динамике

Параметры	Исходно (n=51)	К моменту проведения ЛЭЭ (n=27)	Через 6 мес после ЛЭЭ (n=15)	p
срДЛА, мм рт. ст. (Mean±SD)	50,5±13,3	36,8±12,4	22,0±9,9	<sup>1,2</sup> 0,013 <sup>1,3</sup> 0,01
срДПП, мм рт. ст. (Mean±SD)	12,2±7,7	12,8±6,8	8,3±1,5	0,741
SaO <sub>2</sub> , % (Mean±SD)	92,6±4,1	96,2±4,3	96,0±4,1	<sup>1,2</sup> 0,004
SvO <sub>2</sub> , % (Mean±SD)	55,6±9,3	61,1±8,8	68,0±6,1	0,141
СВ, л/мин (Mean±SD)	3,7±0,8	4,1±0,9	4,5±1,4	0,549
СИ, л/мин*м <sup>2</sup> (Mean±SD)	1,8±0,5	2,0±0,4	2,3±0,7	0,893
ЛСС, дин * сек/см <sup>-5</sup> (Mean±SD)	984,3±477,0	591,1±464,5	198,1±89,0	<sup>1,2</sup> 0,013 <sup>1,3</sup> 0,007
ОЛС, дин *сек/м <sup>2</sup> /см <sup>-5</sup> (Mean±SD)	1851,4±706,2	1208,1±985,3	393,7±189	<sup>1,2</sup> 0,013 <sup>1,3</sup> 0,005

Примечание – <sup>1,2</sup>-исходно и к моменту проведения ЛЭЭ, <sup>1,3</sup>-исходно и через 6 мес после ЛЭЭ; срДЛА – среднее давление в легочной артерии, срДПП – среднее давление в правом предсердии, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ОЛС- общее легочное сопротивление, SvO<sub>2</sub>– сатурация смешанной венозной крови, SaO<sub>2</sub>– насыщение кислородом крови.

## **Клинический пример пациента с операбельной формой ХТЭЛГ с предоперационной подготовкой ЛАГ-специфической терапией**

Пациент Б, 49 лет поступил в ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России в январе 2022 года с жалобами на одышку, возникающую при минимальных физических нагрузках (ходьба меньше чем на 50 метров).

В 2013 году на фоне полного благополучия, без видимых причин отметил резкое появление и нарастание одышки. По этому поводу обратился в больницу по месту жительства, где был госпитализирован с диагнозом острая ТЭЛА (мед.документацию не предоставил). После выписки рекомендован прием антикоагулянтной терапии варфарином (рекомендованные дозы назвать затрудняется), который спустя год самостоятельно отменил. В 2020 году отметил ухудшение самочувствия, в виде резко возникшей и постепенно нарастающей одышки. В декабре при обследовании выявлен флотирующий тромб глубоких вен правой нижней конечности, имплантирован кава-фильтр. С течением времени к вышеуказанным жалобам присоединился кашель с кровохарканьем на высоте нагрузки, появились и стали нарастать отеки, с постепенным развитием анасарки. При обследовании по месту жительства выявлена наследственная тромбофилия (дефицит протеина С, антитромбина III, плазминогена). АФС исключен. По данным ЭхоКГ – дилатация правых камер сердца (КДО ПЖ – 135 мл), левые отделы существенно уменьшены в размерах, трикуспидальная регургитация 2 ст, высокая ЛГ (СДЛА 120 мм рт. ст), умеренное количество жидкости в перикарде. Была назначена следующая терапия: силденафил 40 мг/сут, бозентан 250 мг/сут, ивабрадин 10 мг/сут, торасемид 20 мг/сут, дабигатран 150 мг 2 раза в сутки. Состояние на момент поступления в ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России тяжелое, обусловленное высокой ЛГ, декомпенсацией по большому кругу кровообращения, склонностью к гипотонии. По тяжести состояния проведение ТБМХ было невозможно. Также обращало на себя внимание повышение уровня креатинина до 227,4 мкмоль/л, СКФ (по формуле СКD-EPI): 28 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. В связи с этим решено отменить дабигатран и начать антикоагулянтную терапию эноксапарином натрия в дозе 80 мг 2 раза в сутки.

Проведена МСКТ-ангиопульмонография, по данным которой у пациента имеется выраженный двусторонний тромбоз ветвей легочной артерии, двусторонний пневмофиброз, после чего пациент был консультирован сердечно-сосудистым хирургом: проведение ЛЭЭ технически возможно, однако, учитывая декомпенсированную ХСН, наличие выраженного пневмофиброза проведение ЛЭЭ сопряжено с высоким периоперационным риском. С учетом нарушенной почечной функции проведение БАП ЛА также невозможно. Было решено оптимизировать ЛАГ-специфическую терапию- бозентан заменен на мацитентан 10 мг/сут, замена силденафила на риоцигуат не представлялась возможным из-за гипотонии, добавлен ингаляционный илопрост дозе 5-10 мкг 6 раз в сутки. Продолжена терапия эноксапарином натрия в дозе 80 мг 2 раза в сутки и диуретическая терапия торасемидом 20 мг/сут, спиронолактоном 50 мг/сут.

На фоне тройной специфической терапии через 9 мес., к моменту проведения операции, отмечается улучшение функционально-гемодинамического статуса, показателей ЭхоКГ и анализов крови, что позволило провести операцию ЛЭЭ 25.10.2022, «Таблица 3.35».

Таблица 3.35 – Показатели пациента Б. на фоне тройной ЛАГ-специфической терапии

Показатели	Исходно	Через 9 мес.
Функциональный класс (ВОЗ)	IV	III
ТБМХ, м	–	301
Гемодинамический статус		
ДЛА (систола/диастола/ср), мм рт. ст.	76/36/51	51/20/31
СВ, л/мин	3,2	5,6
СИ, л /мин*м <sup>2</sup>	1,8	3,13
ЛСС, дин * сек/с <sup>-5</sup>	1000	654
Эхокардиография		
S ПП, см <sup>2</sup>	36	24

## Продолжение таблицы 3.35

Показатели	Исходно	Через 9 мес.
ПЗР ПЖ, см	3,7	3,2
СДЛА, мм рт. ст	90	75
TAPSE, см	1,3	1,2
Ствол легочной артерии, см	3,3	3,2
Недостаточность трикуспидального клапана, степень	2-3	1
Недостаточность легочного клапана, степень	1-2	1-2
Анализ крови		
PRO-BNP, пг/мл	8 682,0	468
Д-димер, мкг/мл	2,02	0,73
Креатинин, мкмоль/л	227,4	91,5
Мочевина, ммоль/л	9,0	6,7

### **Характеристика пациентов с регрессом ЛГ и резидуальной ХТЭЛГ после хирургического лечения**

После проведенной операции ЛЭЭ в среднем через 6 мес у 32% развилась резидуальная ЛГ. Последние по сравнению с подгруппой полного регресса ЛГ исходно не различались по полу, возрасту, по частоте назначения моно или комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Также не было достоверных различий по времени от установления диагноза до проведения операции ЛЭЭ у пациентов без ЛГ и резидуальных пациентов (13,6 [11,7;34,0] и 13,3 [6,3;38,1] мес. соответственно) [348].

Пациенты, достигшие регресса ЛГ после операции ЛЭЭ, в дебюте заболевания демонстрировали большую приверженность к антикоагулянтной терапии, при чем чаще в виде НМГ, у них достоверно чаще отмечалась установка кава-фильтра в анамнезе. Пациенты же с резидуальной ЛГ чаще имели ХБП, более

высокие исходные значения ЛСС по КПОС, уровень гематокрита, а также расширенный корень аорты и ветви ЛА по данным ЭхоКГ, «Таблица 3.36».

Таблица 3.36 – Исходные характеристики пациентов без ЛГ и пациентов с резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ

Показатели	Пациенты без ЛГ (n=66)	Пациенты с резидуальной ЛГ (n=31)	p
Корень аорты, см Ме [25 %; 75 %]	3,3 [2,9;3,4]	3,5 [3,2;3,7]	0,03
Правая ветвь легочной артерии, см Ме [25 %; 75 %]	1,9 [1,8;2,1]	2,3 [2,0;2,6]	0,003
Левая ветвь легочной артерии, см Ме [25 %; 75 %]	1,8 [1,7; 2,0]	2,2 [1,9; 2,5]	0,002
Легочное сосудистое сопротивление, дин * сек/см <sup>5</sup> Ме [25 %; 75 %]	817 [682;917]	1031 [785;1275]	0,04
Гематокрит, % Ме [25 %; 75 %]	43 [38,3;45,3]	46,1 [42,6;49,5]	0,02
Хроническая болезнь почек, (%)	4,5%	25,8%	0,04
Установленный кава-фильтр, (%)	27,3%	6,4%	0,03
Регулярный прием антикоагулянтов, (%)	86,4%	61,3%	0,04
Прием низкомолекулярных гепаринов, (%)	13,6%	0	0,01

Согласно многомерному логистическому анализу выявлено, что предикторами нормализации ДЛА после операции ЛЭЭ явились: регулярный прием антикоагулянтов (ОШ=4,0; 95%ДИ 0,97-16,5, p=0,04), прием НМГ (ОШ=7,3; 95%ДИ 0,84-163,4, p=0,04), установленный кава-фильтр (ОШ=5,4; 95%ДИ 0,98-30,1, p=0,04).

Таким образом, операбельные пациенты, которым предварительно назначались ЛАГ-специфические препараты, исходно были тяжелее по функциональному и гемодинамическому статусу, а также чаще имели сопутствующую ХСН, что требовало назначение диуретиков. Но уже к моменту проведения оперативного лечения на фоне специфической терапии увеличилось количество пациентов в I-II ФК с прохождением ДТ6МХ  $\geq 440$  м и достижением СИ  $\geq 2,5$  л/мин\*м<sup>2</sup>); к 6 мес. после ЛЭЭ 92% пациентов были без выпота в полости

перикарда, а к 12 мес-100% пациентов; регрессировали отеки нижних конечностей, а к 6 мес. после ЛЭЭ пациентов с жалобами на кровохарканье и обмороки вовсе не было. Улучшение эхокардиографических, рентгенологических и гемодинамических показателей наблюдалось как у пациентов, принимавших патогенетическую терапию до ЛЭЭ, так и без нее.

У 32% пациентов после проведенной ЛЭЭ развилась резидуальная ЛГ, они чаще имели ХБП, более высокие исходные значения ЛСС по КПОС, уровень гематокрита, а также расширенные ветви ЛА по данным ЭхоКГ. Пациенты, достигшие регресса ЛГ после операции ЛЭЭ, аккуратнее принимали рекомендованную антикоагулянтную терапию, причем чаще в виде НМГ, а также были с установленным кава-фильтром.

### **3.5 Изучение эффективности различных режимов специфической терапии у неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией**

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от тяжести функциональных и гемодинамических нарушений, профиля коморбидности. В связи с наличием  $\geq 3$  факторов риска посткапиллярной ЛГ, ЛАГ-специфическую терапию не получали 53 (23,8%) пациента, большей доле больных назначался режим монотерапии (143 пациента) -64,4%, двойную комбинированную терапию принимали 24 пациента (10,8%) и только 1% - тройную терапию [341].

При анализе монотерапии наиболее часто назначаемым препаратом для неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ был силденафил (42%), вторым по частоте назначения был риоцигуат 26,1%, илопрост принимали 14,9%. Доля пациентов, принимающих бозентан составила 3%. Другие АЭР, такие как мацитентан и амбризентан составили 2,7% и 0,9%, соответственно, «Таблица 3.37».

Таблица 3.37 – Специфические препараты в режиме монотерапии у неоперабельных пациентов

Препараты	Неоперабельная группа ХТЭЛГ (n=143)
Силденафил	42%
	20мг*3р/сут (83,3%) 10 мг*3р/сут (10,1%) 25 мг*3р/сут (3,3%) 50 мг*3р/сут (3,3%)
Риоцигуат	26,1%
	Суточная доза 2,5 мг*3 р/сут (75%) 2 мг *3 р/сут (5%) 1мг*3 р/сут (10%) 0,5 мг*3 р/сут (10%)
Илопрост	14,9%
	Суточная доза 10 мкг*6р/сут (77,7%) 10 мкг*3р/сут (11,1%) 10 мкг*4р/сут (11,1%)
Мацитентан	2,7%
	Суточная доза 10 мг/сут (100%)
Бозентан	3%
	Суточная доза 125 мг *2 р/сут (100%)
Амбризентан	0,9%
	Суточная доза 10 мг/сут (100%)

Двойную специфическую терапию принимали 10,8% – неоперабельных пациента (преимущественно комбинированную терапию илопроста с силденафилом – 58% и илопроста с риоцигуатом – 22%), а тройную специфическую терапию принимали только 1% (илопрост с бозентаном и силденафилом и илопрост с амбризентаном и силденафилом), «Рисунок 3.13».

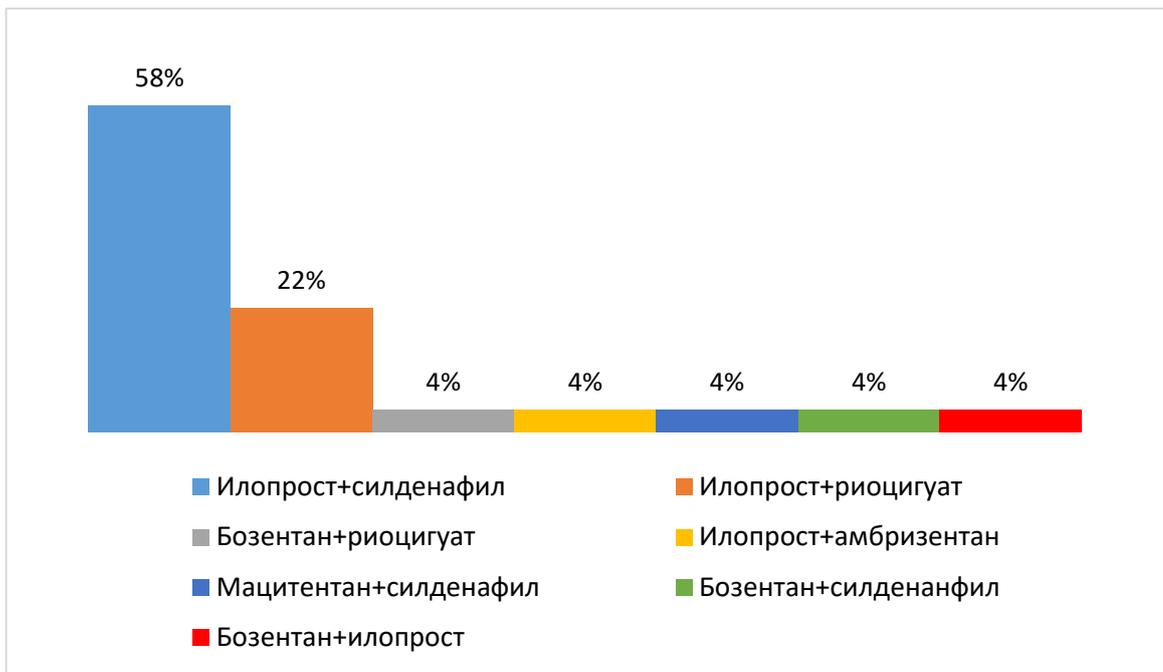


Рисунок 3.13 – Двойная специфическая терапия у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ

В ходе сравнительного анализа подгрупп лечения выявлены достоверные различия по демографическим показателям: пациенты без специфической терапии были старше в среднем на 2 и 9 лет, чем пациенты на моно- и комбинированной терапии, соответственно; в группе комбинированной терапии преобладали лица женского пола по сравнению с пациентами без специфической терапии.

В подгруппе пациентов без специфической терапии по сравнению с монотерапией и пациентами на комбинированной терапии были преимущественно пациенты с  $\geq 3$  факторами риска посткапиллярной ЛГ (ГБ, ИБС, ожирение, СД, фибрилляция предсердий) и у них основной упор был сделан на лечении базовой патологии, также эта подгруппа пациентов была в основном на терапии НМГ, «Рисунок 3.14».

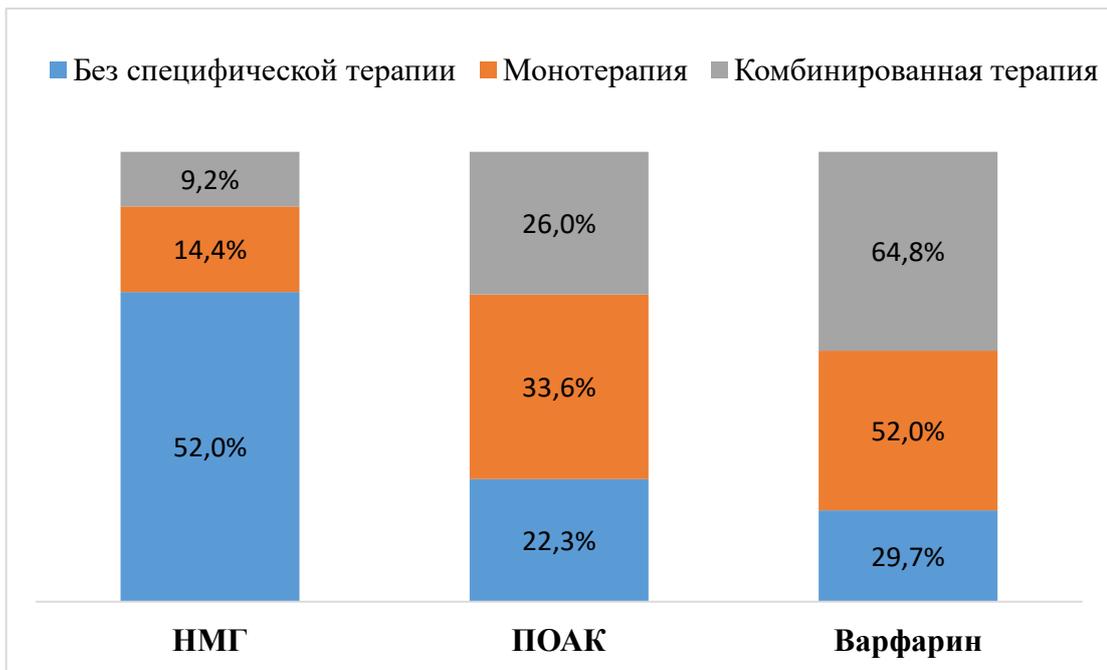


Рисунок 3.14 – Антикоагулянтная терапия в зависимости от режимов специфической терапии

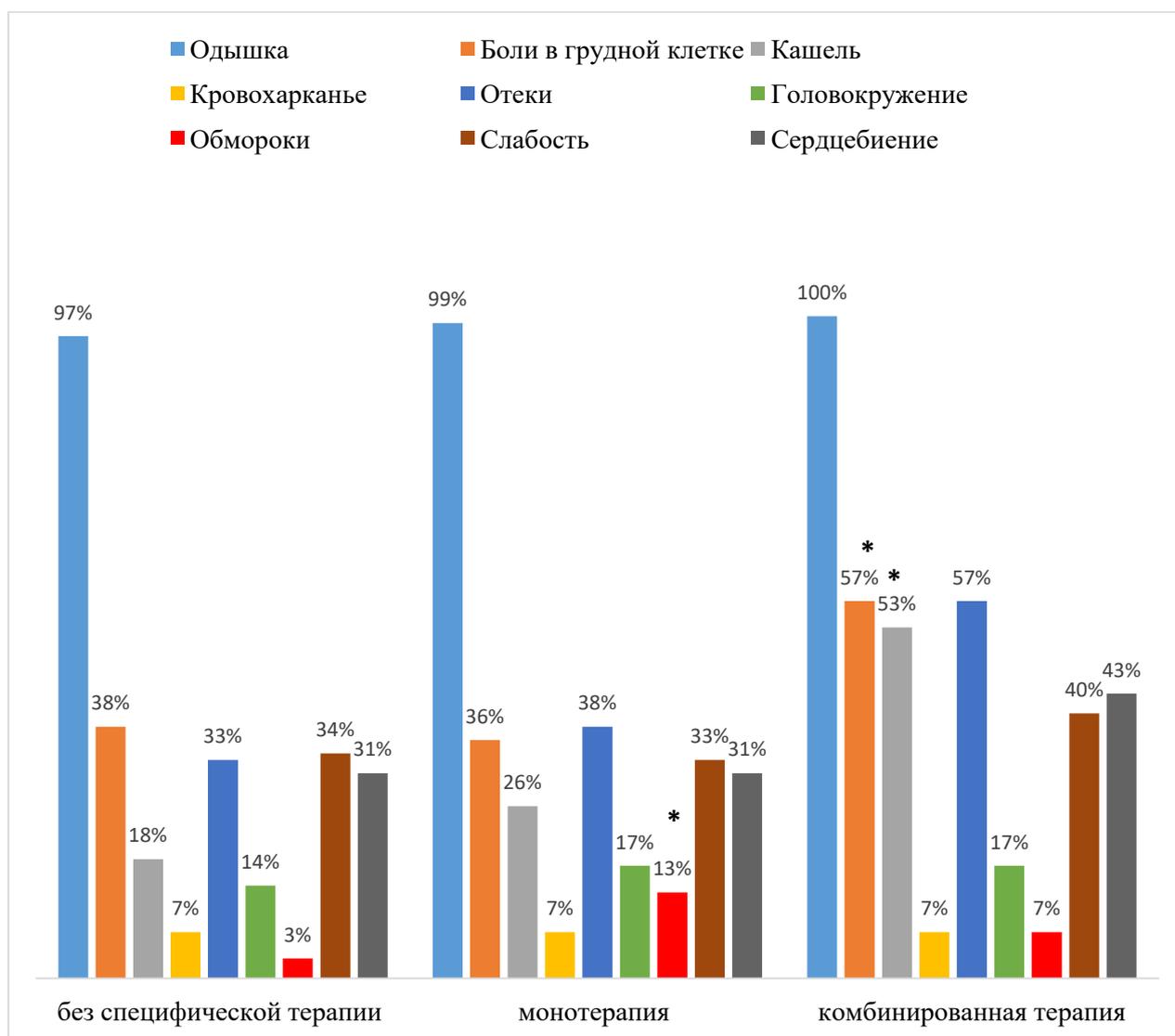
В подгруппе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией достоверно чаще встречались наследственные тромбофилии, АФС, тромбоз вен нижних конечностей, системная красная волчанка, неспецифический язвенный колит, железодефицитная анемия ( $p < 0,05$ ). ХСН реже встречались у пациентов, не требующих ЛАГ-специфической терапии ( $p < 0,05$ ). Количество пациентов со спленэктомией в анамнезе и варикозной болезнью нижних конечностей было достоверно больше в группе пациентов на монотерапии по сравнению с пациентами без специфической терапии и на комбинированной терапии соответственно ( $p < 0,05$ ), «Таблица 3.38».

Таблица 3.38 – Исходные характеристики пациентов различных групп ХТЭЛГ в зависимости от режима назначенной терапии

Параметры	Подгруппа без специфической терапии (n=53)	Подгруппа монотерапии (n=143)	Подгруппа комбинированной терапии (n=26)
Клинико-демографические показатели			
Возраст, лет	66,5±14,9 <sup>^</sup>	54,7±14,0 <sup>*</sup>	47,7±14,4 <sup>#</sup>
(%) женщин	45,9%	55,8%	69,7% <sup>^</sup>
Сопутствующие заболевания и состояния (%)			
≥3 факторов риска развития посткапиллярной ЛГ	87,8% <sup>^*</sup>	0	0
Наследственные тромбофилии	29,6%	20,7%	39,4% <sup>#</sup>
Антифосфолипидный синдром	11,2%	7,4%	24,2% <sup>#</sup>
Тромбофлебит вен нижних конечностей	57,1%	49,5%	69,7% <sup>#</sup>
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	15,3%	25,0% <sup>#</sup>	9,1%
Спленэктомия	1,0%	6,9% <sup>*</sup>	0
Системная красная волчанка	0	1,1%	9,1% <sup>^ #</sup>
Хроническая сердечная недостаточность	41,8% <sup>*^</sup>	56,9%	60,6%
Неспецифический язвенный колит	0	0	6,1% <sup>^#</sup>
Железодефицитная анемия	5,1%	2,1%	9,1% <sup>#</sup>

П р и м е ч а н и е – <sup>^</sup>-достоверность между пациентами без терапии и на комбинированной терапии,  $p < 0,05$ ; <sup>\*</sup>- достоверность между пациентами без терапии и на монотерапии,  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup>- достоверность между пациентами на монотерапии и на комбинированной терапии,  $p < 0,05$ ; факторы риска развития посткапиллярной легочной гипертензии (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет, фибрилляция/трепетание предсердий)

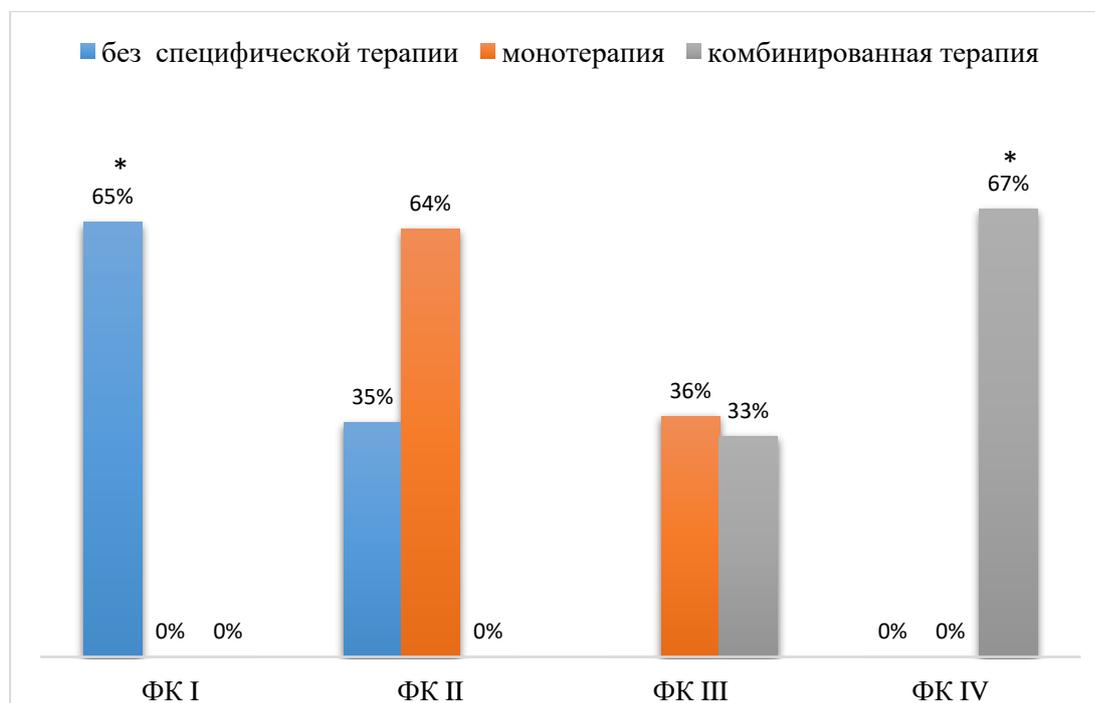
При анализе клинических симптомов выявлено, что пациенты на комбинированной терапии достоверно чаще предъявляли жалобы на боли в грудной клетке ( $p=0,04$ ) и кашель ( $p=0,01$ ) по сравнению с пациентами из других групп, тогда как у пациентов в подгруппе монотерапии чаще встречались обмороки по сравнению с пациентами без ЛАГ-специфической терапии ( $p=0,005$ ), «Рисунок 3.15» [355].



Примечание –\*  $p < 0,05$ .

Рисунок 3.15 – Жалобы у пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от режимов терапии

При анализе функционального статуса исходно пациенты без специфической терапии были преимущественно в ФК I. У пациентов в подгруппах монотерапии и комбинированной терапии ФК III определялся в 36% и 33% случаев соответственно, в отличие от подгруппы без специфической терапии с отсутствием пациентов в III ФК ( $p=0,01$ ). Пациенты в ФК IV были только в группе комбинированной терапии, «Рисунок 3.16».



Примечание – \* $p<0,05$ .

Рисунок 3.16 – Оценка функционального класса у пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от режимов терапии

При анализе показателей дистанции в Т6МХ выявлено, что исходно наименьшая дистанция в Т6МХ и  $SpO_2$  после Т6МХ была у пациентов на комбинированной терапии  $p < 0,05$ , «Таблица 3.39».

Таблица 3.39– Оценка показателей теста 6 минутной ходьбы

Параметры	Подгруппа без специфической терапии (n=65)	Подгруппа монотерапии (n=136)	Подгруппа комбинированной терапии (n=31)	p
ДТ6МХ, метры	358 [270;465]	350 [262;420]	285 [170;350]	0,004 *^
Борг, баллы	4,0 [3,0;4,0]	4,0 [3,0;5,0]	5,0 [4,0;6,0]	0,07
SPO <sub>2</sub> ,% до Т6МХ	95 [92; 97]	94 [93; 96]	90 [90; 93]	0,08
SPO <sub>2</sub> ,% после Т6МХ	92 [87;95]	92 [88;94]	84 [80;89]	0,04*^

П р и м е ч а н и е: \*-p <0,05 между пациентами на комбинированной терапии и без терапии; ^ p <0,05 между пациентами на комбинированной терапии и на монотерапии; # p <0,05 между пациентами без терапии и на монотерапии. ДТ6МХ- дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, SPO<sub>2</sub>-сатурация артериальной крови кислородом. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

При анализе данных эхокардиографии исходно более высокие значения СДЛА, а также трикуспидальная недостаточность 3-4 степени, наличие выпота в перикарде, расширение НПВ и доля пациентов с ее недостаточным коллабированием на вдохе достоверно чаще выявлялись у пациентов на комбинированной терапии по сравнению с пациентами без специфической терапии и на монотерапии (p<0,05). Размеры правых отделов сердца (СПП и ПЗР ПЖ) были достоверно меньше у пациентов без специфической терапии, по сравнению с моно и комбинированной терапией. Парадоксальное движение МЖП достоверно чаще отмечалось у пациентов на монотерапии по сравнению с теми, кто был без специфической терапии. Гипертрофия передней стенки ПЖ (ТПСПЖ) и уменьшение КДР ЛЖ достоверно чаще встречалась у пациентов на комбинированной терапии, чем в подгруппах без- и монотерапии, «Таблица 3.40».

Таблица 3.40 – Эхокардиографические параметры у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в зависимости от режимов специфической терапии

Параметры	Исходная оценка		
	Подгруппа без специфической терапии (n=65)	Подгруппа монотерапии (n=136)	Подгруппа комбинированной терапии (n=31)
ЛП, см Me [25 %; 75 %]	3,6 [3,4;4,0]	3,7 [3,4;4,0]	3,5 [3,3;3,8]
КДР ЛЖ, см Me [25 %; 75 %]	4,6 [4,2;5,0]	4,4 [4,0;4,8]	4,1 [3,6;4,5] * ^
ТПСПЖ, см Me [25 %; 75 %]	0,6 [0,6;0,7]	0,7 [0,6;0,8]	0,7 [0,6;0,8] * ^
Ствол ЛА, см Me [25 %; 75 %]	3,1 [2,8;3,5]	3,2 [3,0;3,4]	3,2 [2,8;3,6]
TAPSE, см Me [25 %; 75 %]	1,6 [1,4;1,9]	1,6 [1,3;1,8]	1,5 [1,2;1,7]
S ПП, см <sup>2</sup> Me [25 %; 75 %]	23,6 [19,0;30,0]	25,0 [21,0;30,0]	26,2 [22,0;31,5]
ПЗР ПЖ, см Me [25 %; 75 %]	3,5 [3,1;4,1]	3,7 [3,3;4,2]	4,0 [3,5;4,2]
СДЛА, мм рт.ст. Me [25 %; 75 %]	83,0 [60,0;95,0] # ^	90,0 [75,0;100,0]	98,0 [80,0;114,0] ^
Выпот в перикарде, (%)	19,39	26,20 #	51,52 ^
Недостаточность ТК, (1/2/3/4), (%)	19,39/ 52,04/ 25,51/ 3,06	11,76/ 52,94/ 31,55/ 3,74#	6,06/ 42,42/ 33,33/ 18,18 ^

Примечание: \*-p <0,05 между пациентами на комбинированной терапии и без терапии; ^ p <0,05 между пациентами на комбинированной терапии и на монотерапии; # p <0,05 между пациентами без терапии и на монотерапии. ЛП- левое предсердие; КДР ЛЖ- конечно-диастолический размер левого желудочка; ТПСЖ – толщина передней стенки правого желудочка; ЛА-легочная артерия; TAPSE- систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion); SПП- площадь правого предсердия; ПЗР- передне-задний размер правого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТК-трикуспидальный клапан.

По данным рентгенографии органов грудной клетки частота выявления рентгенометрических признаков недостаточности ТК была выше у пациентов на комбинированной терапии (p<0,05), а признаки увеличения ЛЖ чаще у пациентов без специфической терапии (p<0,05), «Таблица 3.41».

Таблица 3.41 – Рентгенологические параметры у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в зависимости от режимов специфической терапии

Параметры	Исходная оценка		
	Подгруппа без специфической терапии (n=65)	Подгруппа монотерапии (n=136)	Подгруппа комбинированной терапии (n=31)
Ширина правого корня ЛА, см Me [25 %; 75 %]	1,9 [1,7; 2,2]	1,8 [1,6; 2,1]	1,8 [1,6; 2,2]
Левая легочная артерия, см Me [25 %; 75 %]	2,9 [2,6; 3,2]	2,9 [2,6; 3,1]	3,0 [2,8; 3,1]
Коэффициент Мура, % Me [25 %; 75 %]	33,0 [30,0;36,0]	33,0 [30,0;38,0]	36,0 [32,0;41,0]
Коэффициент Люпи, % Me [25 %; 75 %]	35,0 [33,0;36,0]	34,0 [32,0;37,0]	37,0 [35,0;38,0]
Кардиоторакальный индекс, % Me [25 %; 75 %]	53,0 [48,0;56,0]	52,0 [49,0;56,0]	55,0 [51,0;60,0]
Увеличение ЛЖ, n (%)	12 (18,5%) #*	11 (8,1%)	1 (3,2%)
Недостаточность ТК, n (%)	1 (1, 5%)	4 (2,9%)	5 (16,1%)*^

Пр и м е ч а н и е – \* -  $p < 0,05$  между пациентами на комбинированной терапии и без терапии; ^ -  $p < 0,05$  между пациентами на комбинированной терапии и на монотерапии; #  $p < 0,05$  между пациентами без терапии и на монотерапии. ЛА-легочная артерия, ЛЖ, левый желудочек, ТК-трикуспидальный клапан.

При анализе параметров центральной гемодинамики исходно достоверно более низкие значения  $SaO_2$  отмечались в группе пациентов на комбинированной терапии по сравнению с пациентами без специфической терапии: 89,0 [86,0;92,0] против 93,0 [91,0;97,0] % ( $p=0,04$ ), по остальным показателям КПОС достоверных различий между пациентами в зависимости от режимов специфической терапии не выявлено.

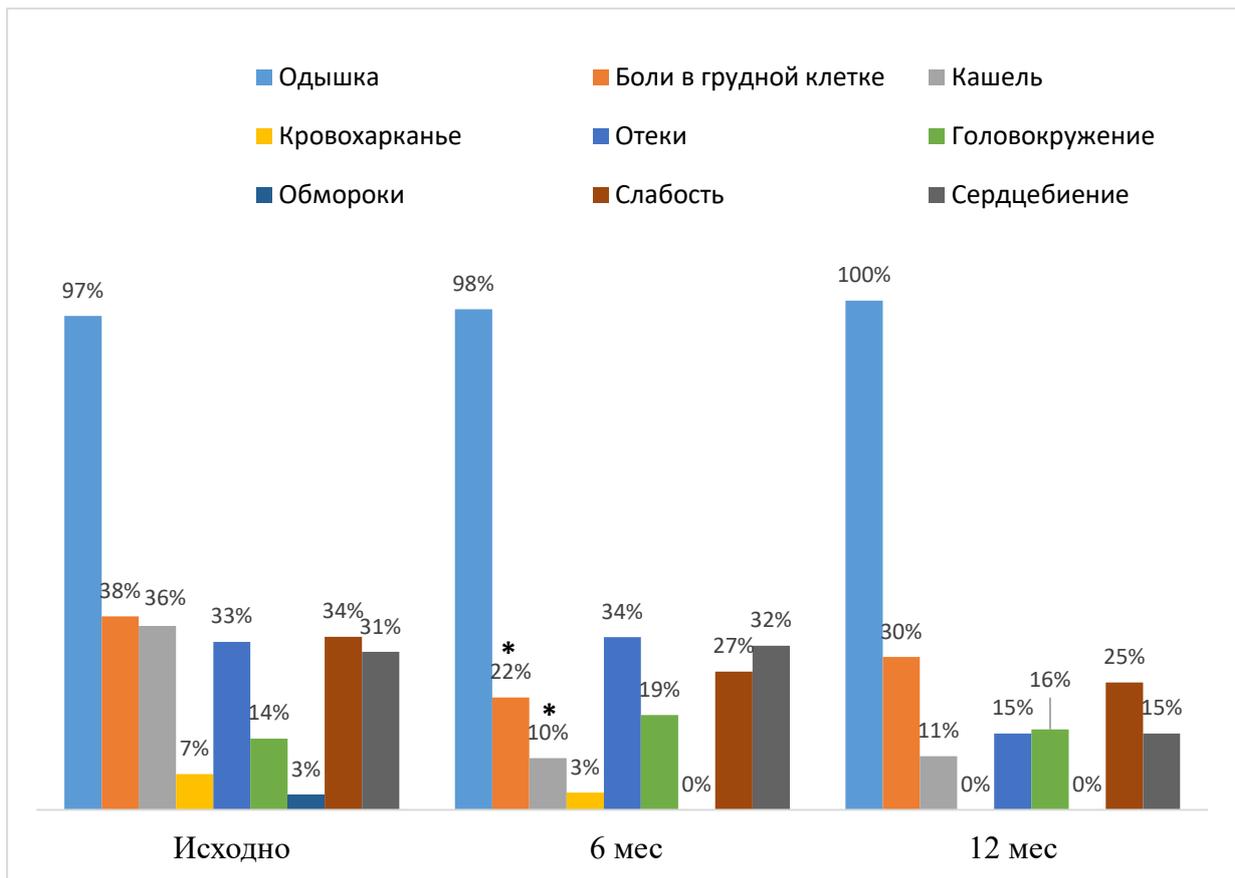
Таким образом, большинство пациентов с ХТЭЛГ принимали монотерапию (64,4%). Наиболее часто назначаемыми препаратами были силденафил (49%) и риоцигуат (33%). Комбинированную терапию принимали только 11,8% неоперабельных пациентов. Без специфической терапии в связи с наличием  $\geq 3$  факторов риска развития посткапиллярной ЛГ были 23,8% пациента. Пациенты без специфической терапии были старше, чаще принимали НМГ, в группе

комбинированной терапии преобладали лица женского пола по сравнению с пациентами без специфической терапии. У пациентов без специфической терапии чаще выявлялись по рентгенографии органов грудной клетки признаки увеличения ЛЖ. Пациенты на комбинированной терапии исходно были тяжелее, преимущественно в IV ФК (67%), с наименьшей ДТ6МХ. У пациентов на комбинированной терапии по данным эхокардиографии достоверно чаще выявлялись более высокие значения СДЛА, а также трикуспидальная недостаточность 3-4 степени, выпот в перикарде, расширение НПВ с ее недостаточным коллабированием на вдохе.

**Оценка динамики клиничко - функциональных и гемодинамических показателей к 6 и 12 мес. наблюдения у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ без специфической терапии**

За время наблюдения сопутствующая терапия у всех наблюдаемых пациентов не менялась.

При анализе жалоб у пациентов без ЛАГ-специфической терапии выявлено, что количество пациентов с болями в грудной клетке к 6 мес. значительно уменьшилось с 38% до 22% ( $p=0,04$ ). Жалобы на кашель уменьшились с 36% до 10% ( $p=0,0003$ ), «Рисунок 3.17».



Примечание – \* $p < 0,05$ .

Рисунок 3.17 – Динамика жалоб у пациентов без специфической терапии

При оценке динамики ФК по ВОЗ выявлено, что как исходно, так и в динамике большинство пациентов без специфической терапии находились в I-II ФК (ВОЗ).

К 6 мес. наблюдения отмечался достоверный прирост в ДТ6МХ,  $p = 0,008$ , «Таблица 3.42».

Таблица 3.42 – Оценка в динамике показателей теста 6 минутной у пациентов без специфической терапии

Показатели	Исходно	6 мес.	12 мес.	p
ДТ6МХ, метры	358 [270;465]	410 [350;523]	395 [350;473]	0,0008*
Борг, баллы	4,0 [3,0;4,0]	3,0 [2,0;3,0]	3,0 [2,0;3,0]	0,987
SPO <sub>2</sub> ,% до Т6МХ	95 [92; 97]	96 [92; 97]	95 [94; 98]	0,911
SPO <sub>2</sub> ,% после Т6МХ	92 [87;95]	94 [89;96]	94 [85;96]	0,866

Примечание – \* $p < 0,05$  сравнение исходных параметров и через 6 мес. ДТ6МХ- дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, SPO<sub>2</sub>-сатурация артериальной крови кислородом. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

При оценке эхокардиографических параметров к 6 мес. и 12 мес. наблюдения отмечалось достоверное уменьшение ПЗР ПЖ у пациентов без терапии ( $p=0,02$  и  $p=0,006$ , соответственно). Также у них отмечалось достоверное снижение СДЛА к 6 мес. ( $p=0,00002$ ) и 12 мес. ( $p=0,0001$ ). Степень недостаточности ТК достоверно уменьшалась к 6 мес. наблюдения,  $p=0,01$ , «Таблица 3.43».

Таблица 3.43 – Динамика эхокардиографических параметров у пациентов без специфической терапии

Параметры	Подгруппа без специфической терапии		
	Исходно (n=65)	6 мес. (n=55)	12 мес. (n=19)
ЛП, см Me [25 %; 75 %]	3,6 [3,4;4,0]	3,7 [3,4;4,0]	3,9 [3,4;4,1]
КДР ЛЖ, см Me [25 %; 75 %]	4,6 [4,2;5,0]	4,8 [4,4;5,1]	4,8 [4,4;5,4]
ТПСПЖ, см Me [25 %; 75 %]	0,6 [0,6;0,7]	0,6 [0,6;0,7]	0,6 [0,6;0,8]
Ствол ЛА, см Me [25 %; 75 %]	3,1 [2,8;3,5]	3,0 [2,8;3,4]	2,8 [2,8;3,5]
TAPSE, см Me [25 %; 75 %]	1,6 [1,4;1,9]	1,7 [1,5;1,9]	1,7 [1,5;1,8]

## Продолжение таблицы 3.43

Параметры	Подгруппа без специфической терапии		
	Исходно (n=65)	6 мес. (n=55)	12 мес. (n=19)
S ПП, см <sup>2</sup> Me [25 %; 75 %]	23,6 [19,0;30,0]	19,5 [17,0;26,0]	19,0 [16,0;22,0]
ПЗР ПЖ, см Me [25 %; 75 %]	3,5 [3,1;4,1]	3,0 [2,9;3,6] *	3,0 [2,8;3,2] **
СДЛА, мм рт.ст. Me [25 %; 75 %]	83,0 [60,0;95,0]	59,0 [40,0;79,0] *	38,0 [35,0;70,0] **
Выпот в перикарде, (%)	19,39	69,0	14,29
Недостаточность ТК, (1/2/3/4), (%)	19,39/ 52,04/ 25,51/ 3,06	38,9/ 33,9/ 27,1/ 0*	28,57/ 50,0/ 21,43/ 0

Пр и м е ч а н и е – \*-p<0,05 сравнение исходных параметров и через 6 мес., \*\*-p<0,05 сравнение исходных параметров и через 12 мес. ЛП- левое предсердие; КДР ЛЖ- конечно-диастолический размер левого желудочка; ТПСЖ – толщина передней стенки правого желудочка; ЛА-легочная артерия; TAPSE- систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion); SПП- площадь правого предсердия; ПЗР-передне-задний размер правого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТК-трикуспидальный клапан. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

У пациентов без терапии отмечалось достоверное уменьшение к 6 мес. и 12 мес. наблюдения таких показателей как, ширины правого корня ЛА и левая ЛА, КТИ, p<0,05, «Таблица 3.44».

Таблица 3.44 – Динамика рентгенологических параметров у пациентов без специфической терапии

Параметры	Подгруппа без специфической терапии		
	Исходно (n=65)	6 мес. (n=55)	12 мес. (n=19)
Ширина правого корня ЛА, см	1,9 [1,7; 2,2]	1,9 [1,7; 2,2]	1,6 [1,5; 2,2] **
Левая легочная артерия, см	2,9 [2,6; 3,2]	2,6 [2,4; 3,1] *	2,6 [2,3; 3,1] **
Коэффициент Мура, %	33,0 [30,0;36,0]	31,0 [27,0;37,0]	28,0 [26,0;33,0]
Коэффициент Люпи, %	35,0 [33,0;36,0]	34,0 [33,0;36,0]	34,0 [33,0;35,0]

## Продолжение таблицы 3.44

Параметры	Подгруппа без специфической терапии		
	Исходно (n=65)	6 мес. (n=55)	12 мес. (n=19)
Кардиоторакаль- ный индекс, %	53,0 [48,0;56,0]	47,0 [45,0;54,0]*	50,0 [48,0;55,0]

Пр и м е ч а н и е – \*-p <0,05 сравнение исходных параметров и через 6 мес., \*\*-p<0,05 сравнение исходных параметров и через 12 мес. ЛА-легочная артерия. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

При анализе гемодинамических показателей у пациентов, которые были без специфической терапии отмечалось достоверное снижение ДЛА, ЛСС и ОЛС к 6 мес. наблюдения, и достоверное увеличение SvO<sub>2</sub> к 12 мес. наблюдения, «Таблица 3.45».

Таблица 3.45 – Динамика гемодинамических параметров у пациентов без специфической терапии

Параметры	Подгруппа без специфической терапии			
	Исходно	6 мес	12 мес	p
СИ, л/мин*м <sup>2</sup>	1,9 [1,6;2,1]	2,1 [1,9;2,3]	2,3 [1,8;2,5]	0,992
СВ, л/мин	3,7 [3,0;4,1]	3,9 [3,6;4,6]	4,5 [3,6;4,9]	0,864
СДЛА, мм рт. ст.	85,0 [69,0;98,0]	62,0 [49,0;83,0]	51,0 [38,0;99,0]	p=0,001 исходно и 6 мес.
ДДЛА, мм рт. ст.	28,0 [23,0;35,0]	24,0 [16,0;28,0]	22,0 [16,0;32,0]	p=0,01 исходно и 6 мес.
срДЛА, мм рт. ст.	50,0 [39,0;56,0]	37,0 [28,0;48,0]	35,0 [24,0;44,0]	p=0,001 исходно и 6 мес.
срДПП, мм рт. ст.	12,0 [10,0;16,0]	11,0 [8,0;14,0]	10,0 [7,0;16,0]	0,580
SaO <sub>2</sub> , %	93,0 [91,0;97,0]	97,0 [91,0;98,0]	96,0 [92,0;98,0]	0,086

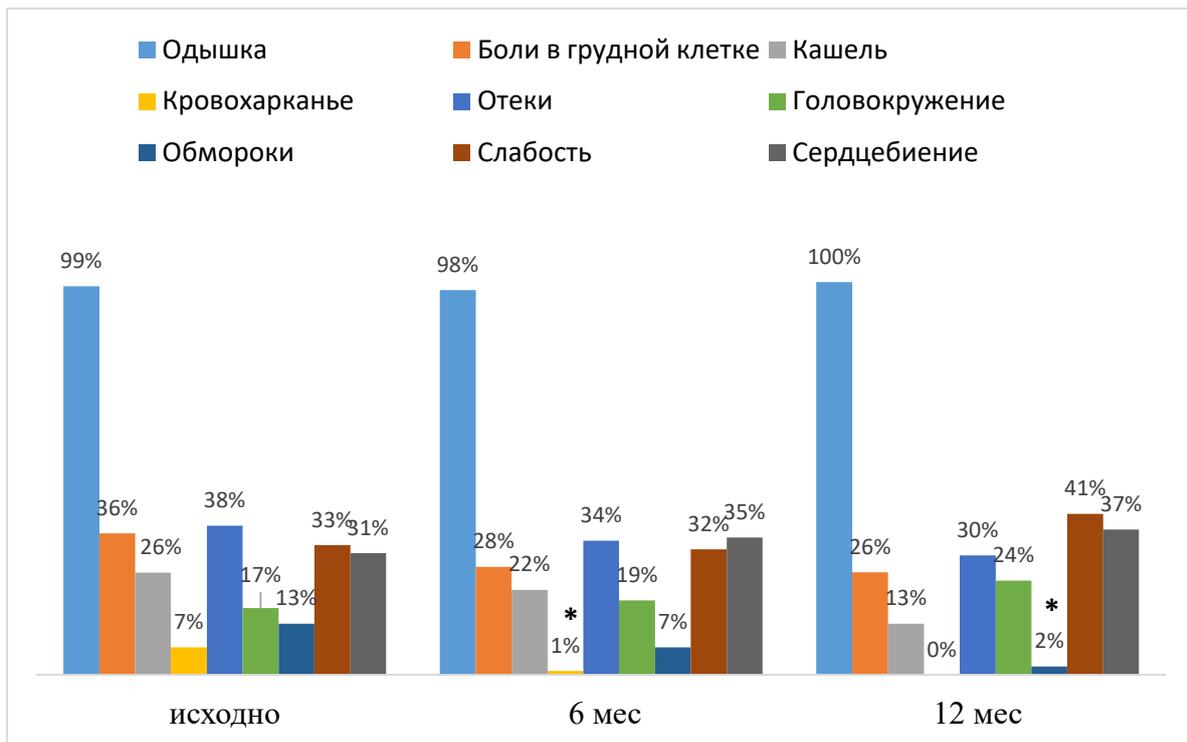
Продолжение таблицы 3.45

Параметры	Подгруппа без специфической терапии			
	Исходно	6 мес	12 мес	p
SvO <sub>2</sub> , %	57,0 [50,0;63,0]	63,0 [54,0;67,0]	66,0 [59,0;73,0]	p=0,04 исходно и 12 мес.
ЛСС, дин *сек/см <sup>-5</sup>	861,0 [666,7;1250,0]	512,0 [266,7;800,0]	391,0 [233,0;895,0]	p=0,009 исходно и 6 мес.
ОЛС, дин *сек/м <sup>2</sup> /см <sup>-5</sup>	1727,0 [1327,0;2306,0]	984,0 [585,0;1608,0]	666,0 [584,0;2055,0]	p=0,003 исходно и 6 мес.

**П р и м е ч а н и е** – СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДДЛА-диастолическое давление в легочной артерии; срДЛА – среднее давление в легочной артерии, срДПП – среднее давление в правом предсердии, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ОЛС-общее легочное сопротивление, SvO<sub>2</sub>– сатурация смешанной венозной крови, SaO<sub>2</sub>– насыщение кислородом крови. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

**Оценка динамики клинико - функциональных и гемодинамических показателей к 6 и 12 мес. наблюдения у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ на монотерапии**

При анализе жалоб у пациентов на монотерапии в динамике отмечалось, что к 6 мес. уменьшились жалобы на кровохарканье, тогда как исходно это были 9% пациентов (p=0,008), к 12 мес. наблюдения отмечалось уменьшение жалоб на обмороки (p=0,03), «Рисунок 3.18».



Примечание – \*- $p < 0,05$ .

Рисунок 3.18 – Динамика жалоб у пациентов на монотерапии

У пациентов на монотерапии ДТ6МХ достоверно увеличилась к 6 мес. ( $p=0,0002$ ) и 12 мес. наблюдения ( $p=0,0000008$ ). Также у пациентов на монотерапии степень одышки по Боргу с 4,0 баллов к 12 месяцу лечения достоверно уменьшилась до 3,0 баллов ( $p=0,04$ ), «Таблица 3.46».

Таблица 3.46 – Оценка в динамике показателей теста 6 минутной ходьбы у пациентов на монотерапии

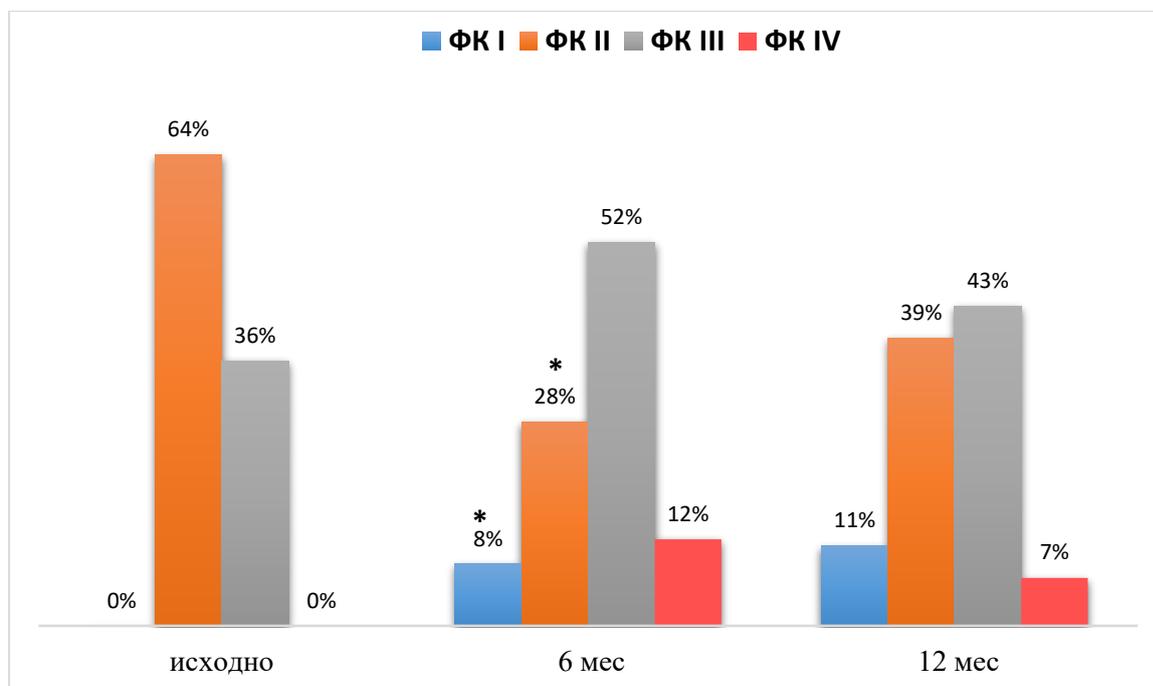
Показатели	Исходно	6 мес.	12 мес.	p
ДТ6МХ, метры	350 [262;420]	400 [345;462]	436 [377;502]	0,0003* 0,000008**
Борг, баллы	4,0 [3,0;5,0]	4,0 [3,0;5,0]	3,0 [2,0;5,0]	0,04**
SPO <sub>2</sub> ,% до Т6МХ	94 [93; 96]	94 [92; 96]	96 [94; 97]	0,420

Продолжение таблицы 3.46

Показатели	Исходно	6 мес.	12 мес.	p
SPO <sub>2</sub> ,% после Т6МХ	92 [88;94]	91 [87;95]	93 [89;96]	0,780

Примечание – \* $p < 0,05$  сравнение исходных параметров и через 6 мес., \*\*  $p < 0,05$  сравнение исходных параметров и через 12 мес. ДТ6МХ- дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, SPO<sub>2</sub>-сатурация артериальной крови кислородом. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

У пациентов на монотерапии отмечалось достоверное увеличение к 6 мес. наблюдения количества пациентов в I-II ФК и соответственно уменьшение пациентов в III-IV ФК,  $p = 0,00005$ , «Рисунок 3.19».



Примечание – \* $p < 0,05$ .

Рисунок 3.19 – Динамика функционального класса у пациентов на монотерапии

При анализе эхокардиографических показателей отмечалось достоверное уменьшение количества пациентов с выпотом в перикарде на монотерапии к 12 мес. наблюдения,  $p = 0,04$ . Также у пациентов на монотерапии отмечалось достоверное уменьшение ПЗР ПЖ, СДЛА к 6 мес. ( $p = 0,0009$  и  $p = 0,0001$ ) и 12 мес. ( $p = 0,0007$  и  $0,000000$ ). К 12 мес. лечения отмечалось достоверное уменьшение SПП

по сравнению с исходными данными ( $p=0,01$ ), а также достоверное увеличение КДР ( $p=0,0004$ ), «Таблица 3.47».

Таблица 3.47 – Динамика эхокардиографических параметров у пациентов на монотерапии

Параметры	Подгруппа монотерапии		
	Исходно (n=136)	6 мес. (n=118)	12 мес. (n=46)
ЛП, см Me [25 %; 75 %]	3,7 [3,4;4,0]	3,7[3,5;4,0]	3,8 [3,5;4,0]
КДР ЛЖ, см Me [25 %; 75 %]	4,4 [4,0;4,8]	4,5 [4,2;4,8]	4,8 [4,4;5,0] **
ТПСПЖ, см Me [25 %; 75 %]	0,7 [0,6;0,8]	0,7 [0,6;0,7]	0,6 [0,6;0,75]
Ствол ЛА, см Me [25 %; 75 %]	3,2 [3,0;3,4]	3,1 [2,8;3,3]	3,1 [2,8;3,3]
TAPSE, см Me [25 %; 75 %]	1,6 [1,3;1,8]	1,6 [1,4;1,9]	1,7 [1,6;2,0]
S ПП, см <sup>2</sup> Me [25 %; 75 %]	25,0 [21,0;30,0]	24,0 [19,5;29,0]	20,0 [17,0;25,0]**
ПЗР ПЖ, см Me [25 %; 75 %]	3,7 [3,3;4,2]	3,5 [3,0;3,9]*	3,3 [2,8;3,8]**
СДЛА, мм рт.ст. Me [25 %; 75 %]	90,0 [75,0;100,0]	78,0 [60,0;92,0] *	65,0 [40,0;95,0]**
Выпот в перикарде, (%)	26,20	21,57	6,82**
Недостаточность ТК, (1/2/3/4), (%)	11,76/ 52,94/ 31,55/ 3,74	19,8/ 48,8/ 25,6/ 5,8	43,0/ 36,36/ 20,45/ 0

Пр и м е ч а н и е – \*- $p<0,05$  сравнение исходных параметров и через 6 мес., \*\*- $p<0,05$  сравнение исходных параметров и через 12 мес. ЛП- левое предсердие; КДР ЛЖ- конечно-диастолический размер левого желудочка; ТПСЖ – толщина передней стенки правого желудочка; ЛА-легочная артерия; TAPSE- систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion); SПП- площадь правого предсердия; ПЗР-передне-задний размер правого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТК-трикуспидальный клапан.

При анализе показателей рентгенографии органов грудной клетки у пациентов на монотерапии к 6 мес. ( $p=0,00000$ ) и 12 мес. ( $p=0,0002$ ) наблюдения отмечалось достоверное уменьшение левой ЛА и ширины правого корня ЛА. КТИ достоверно уменьшился к 12 мес. лечения по сравнению с исходными данными ( $p=0,03$ ), «Таблица 3.48».

Таблица 3.48 – Динамика рентгенологических параметров у пациентов на монотерапии

Параметры	Подгруппа монотерапии		
	Исходно (n=136)	6 мес. (n=118)	12 мес. (n=46)
Ширина правого корня ЛА, см	2,1 [1,9; 2,4]	1,8 [1,6; 2,2]*	1,8 [1,6; 2,2]**
Левая легочная артерия, см	2,8 [2,6; 3,1]	2,8 [2,6; 3,0]	2,0 [1,8; 2,3]**
Коэффициент Мура, %	33,0 [30,0;38,0]	33,0 [30,0;37,0]	33,0 [28,0;36,0]
Коэффициент Люпи, %	34,0 [32,0;37,0]	35,0 [33,0;37,0]	33,0 [31,0;36,0]
Кардиоторакальны й индекс, %	52,0 [49,0;56,0]	52,0 [47,0;56,0]	49,0 [46,0;53,0] *

Примечание – \*-p<0,05 сравнение исходных параметров и через 6 мес., \*\*-p<0,05 сравнение исходных параметров и через 12 мес. ЛА-легочная артерия. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

У пациентов на монотерапии по всем гемодинамическим показателям отмечалась достоверная положительная динамика к 6 мес. и 12 мес. наблюдения, кроме показателей срДПП и SaO<sub>2</sub>, «Таблица 3.49».

Таблица 3.49 – Динамика гемодинамических параметров у пациентов на монотерапии

Параметры	Подгруппа монотерапии			
	Исходно	6 мес.	12 мес.	p
СИ, л/мин*м <sup>2</sup>	1,9 [1,6;2,3]	2,0 [1,8;2,5]	2,3 [1,8;2,7]	p=0,02 исходно и 6 мес. p=0,009 исходно и 12 мес.
СВ, л/мин	3,5 [2,9;4,3]	3,9 [3,3;4,7]	4,6 [3,5;5,2]	p=0,006 исходно и 12 мес.

Продолжение таблицы 3.49

Параметры	Подгруппа монотерапии			
	Исходно	6 мес.	12 мес.	p
СДЛА, мм рт. ст.	92,0 [75,0;106,0]	86,0 [59,0;99,0]	51,0 [38,0;86,0]	p=0,0001 исходно и 12 мес.
ДДЛА, мм рт. ст.	31,0 [24,0;35,0]	24,0 [18,0;28,0]	18,0 [14,0;32,0]	p=0,005 исходно и 6 мес. p=0,0004 исх и 12 мес
срДЛА, мм рт. ст.	52,0 [39,0;58,0]	48,0 [28,0;55,0]	28,0 [23,0;49,0]	p=0,03 исходно и 6 мес. p=0,0001 исходно и 12 мес.
срДПП, мм рт. ст.	12,0 [9,0;16,0]	11,0 [8,0;14,0]	10,0 [7,0;14,0]	0,283
SaO <sub>2</sub> , %	92,0 [89,0;96,0]	94,0 [91,0;97,0]	97,0 [93,0;98,0]	0,668
SvO <sub>2</sub> , %	59,0 [53,0;64,0]	62,0 [57,0;66,0]	65,0 [61,0;73,0]	p=0,005 исходно и 12 мес.
ЛСС, дин×сек/см <sup>-5</sup>	956,0 [739,6;1280,0]	694,7 [460,0;1038,0]	320,0 [230,0;800,0]	p=0,01 исходно и 6 мес. p=0,0001 исходно и 12 мес.
ОЛС, дин * сек/м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	1845,0 [1435,0;2536,0]	1364,0 [887,0;1876,0]	691,0 [507,0;1408,0]	p=0,02 исходно и 12 мес.

П р и м е ч а н и е – СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДДЛА-диастолическое давление в легочной артерии; срДЛА – среднее давление в легочной артерии, срДПП – среднее давление в правом предсердии, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, SvO<sub>2</sub>– сатурация смешанной венозной крови, SaO<sub>2</sub>– насыщение кислородом крови. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

**Оценка динамики клиничко - функциональных и гемодинамических показателей к 6 и 12 мес. наблюдения у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ на комбинированной специфической терапии**

Статистический анализ проведен в общей группе комбинированной терапии с учетом небольшой доли пациентов, получавших тройную терапию.

При оценке жалоб у пациентов на комбинированной специфической терапии отмечалось уменьшение жалоб на одышку ( $p=0,02$ ) и кашель ( $p=0,04$ ) к 12 мес. наблюдения по сравнению с исходной, «Рисунок 3.20».

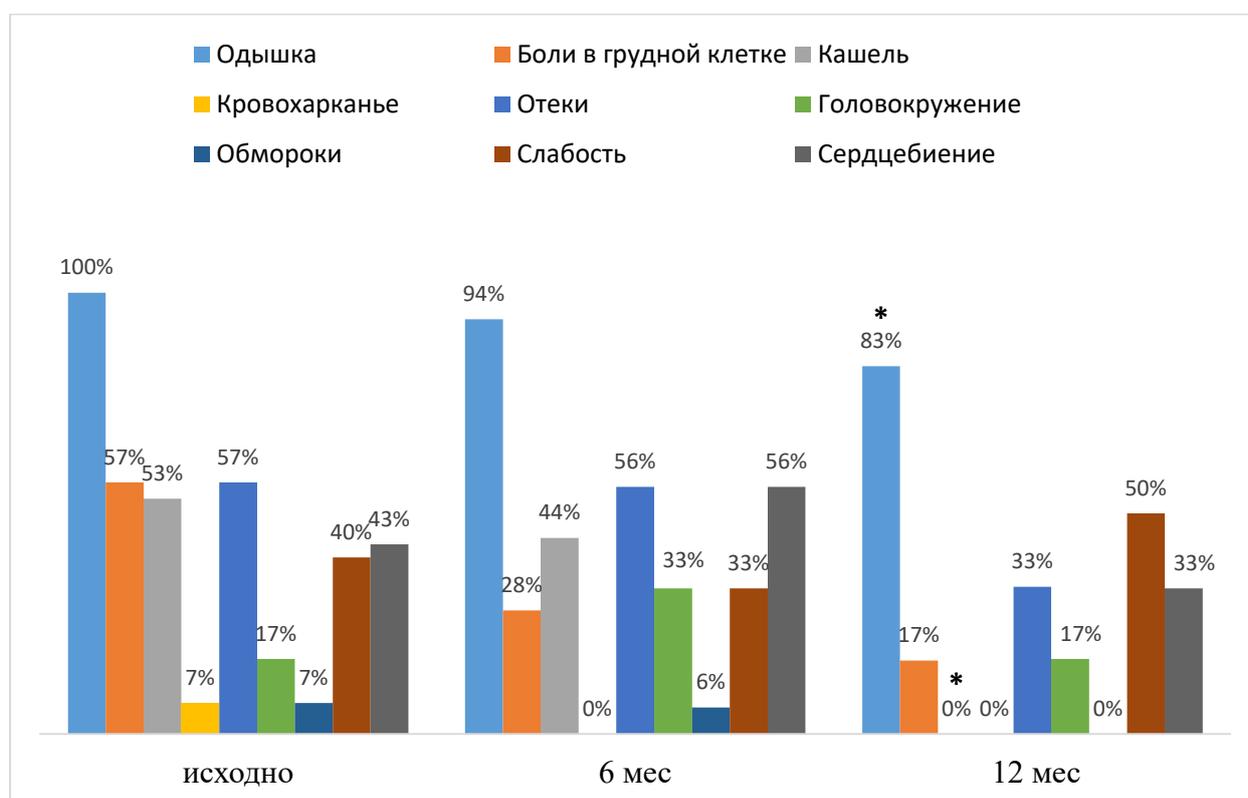


Рисунок 3.20 – Динамика жалоб у пациентов на комбинированной терапии

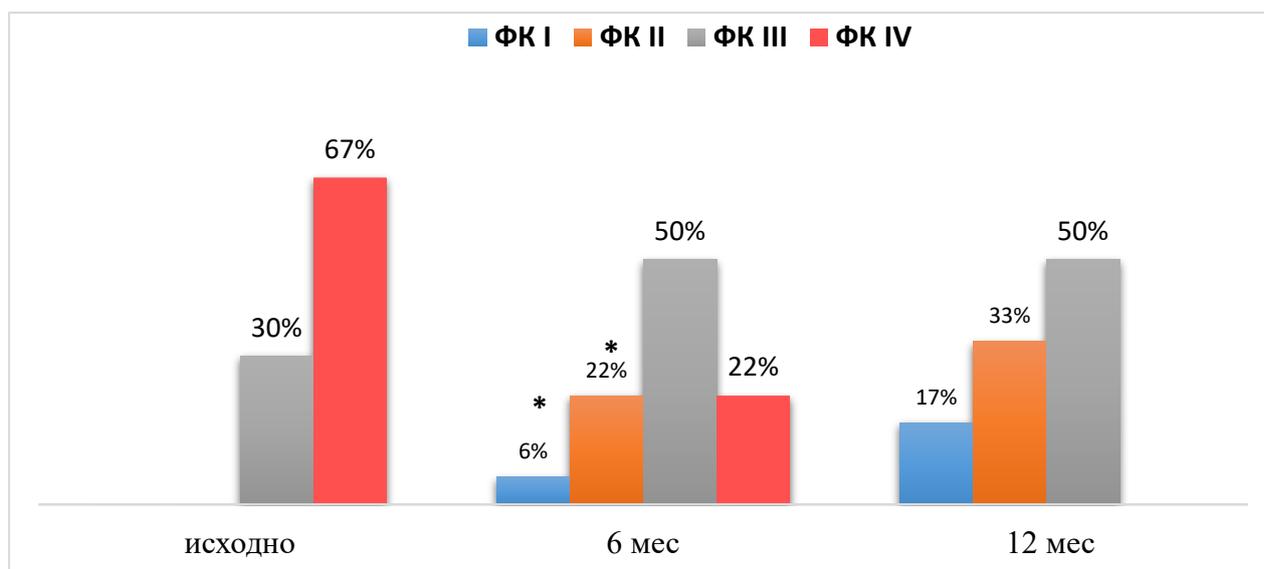
При анализе показателей дистанции в Т6МХ уже к 6 мес. отмечалось достоверное увеличение ДТ6МХ ( $p=0,04$ ), которое сохранялось к 12 мес. наблюдения ( $p=0,03$ ), «Таблица 3.50».

Таблица 3.50 – Оценка в динамике показателей теста 6 минутной ходьбы у пациентов на комбинированной специфической терапии

Показатели	Исходно	6 мес	12 мес	p
ДТ6МХ, метры	285 [170;350]	394 [315;469]	420 [359;507]	0,04* 0,03**
Борг, баллы	5,0 [4,0;6,0]	3,0 [3,0;4,0]	3,0 [3,0;4,0]	0,907
SPO <sub>2</sub> ,% до Т6МХ	90 [90; 93]	96 [94; 96]	91 [87; 97]	0,500
SPO <sub>2</sub> ,% после Т6МХ	84 [80;89]	89 [88;92]	88 [75;91]	0,853

Примечание – \*p<0,05 сравнение исходных параметров и через 6 мес, \*\* p<0,05 сравнение исходных параметров и через 12 мес. ДТ6МХ- дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, SPO<sub>2</sub>-сатурация артериальной крови кислородом. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Исходно среди пациентов на комбинированной терапии не было ни одного пациента в ФК I и II, большинство (67%) были ФК IV, однако уже к 6 мес. лечения отмечалось достоверное увеличение пациентов в ФК I-II, p=0,001, «Рисунок 3.21».



Примечание – \*p<0,05

Рисунок 3.21 – Динамика функционального класса у пациентов на комбинированной терапии

При анализе показателей ЭхоКГ у пациентов на комбинированной терапии отмечалось достоверное уменьшение степени гипертрофии передней стенки ПЖ к 12 мес. наблюдения ( $p=0,003$ ), снижение СДЛА ( $p=0,02$ ), «Таблица 3.51».

Таблица 3.51 – Динамика эхокардиографических параметров у пациентов на комбинированной терапии

Параметры	Подгруппа комбинированной терапии		
	Исходно (n=31)	6 мес. (n=18)	12 мес. (n=6)
ЛП, см Me [25 %; 75 %]	3,5 [3,3;3,8]	3,7 [3,4;4,0]	3,5 [3,3;3,7]
КДР ЛЖ, см Me [25 %; 75 %]	4,1 [3,6;4,5]	4,6 [4,0;4,8]	4,4 [4,2;4,7]
ТПСПЖ, см Me [25 %; 75 %]	0,7 [0,6;0,8]	0,7 [0,6;0,8]	0,55 [0,5;0,65]*
Ствол ЛА, см Me [25 %; 75 %]	3,2 [2,8;3,6]	3,4 [3,1;3,4]	2,9 [2,7;3,1]
TAPSE, см Me [25 %; 75 %]	1,5 [1,2;1,7]	1,5 [1,5;1,8]	1,3 [1,3;1,7]
S ПП, см <sup>2</sup> Me [25 %; 75 %]	26,2 [22,0;31,5]	25,0 [20,0;33,0]	20,0 [14,0;29,0]
ПЗР ПЖ, см Me [25 %; 75 %]	4,0 [3,5;4,2]	3,7 [3,2;4,2]	3,0 [2,9;3,8]
СДЛА, мм рт.ст. Me [25 %; 75 %]	98,0 [80,0;114,0]	91,0 [70,0;115,0]	50,0 [42,0;87,0] *
Выпот в перикарде, (%)	51,52	28,57	7,14
Недостаточность ТК, (1/2/3/4), (%)	6,06/ 42,42/ 33,33/ 18,18	22,22/ 33,33/ 33,33/ 11,11	28,57/ 28,57/ 42,86/ 0

Примечание – \*- $p<0,05$  сравнение исходных параметров и через 6 мес. ЛП- левое предсердие; КДР ЛЖ- конечно-диастолический размер левого желудочка; ТПСЖ – толщина передней стенки правого желудочка; ЛА-легочная артерия; TAPSE- систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion); SПП- площадь правого предсердия; ПЗР-передне-задний размер правого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТК-трикуспидальный клапан. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

По данным параметров рентгенографии органов грудной клетки у пациентов на комбинированной терапии отмечалось к 12 мес. наблюдения достоверное уменьшения индекса Люпи по сравнению с исходными значениями ( $p=0,02$ ), а

также уменьшение размера левой легочной артерии ( $p=0,0001$ ), «Таблица 3.52».

Таблица 3.52 – Динамика рентгенологических параметров у пациентов на комбинированной терапии

Параметры	Подгруппа комбинированной терапии		
	Исходно (n=31)	6 мес. (n=18)	12 мес. (n=6)
Ширина правого корня ЛА, см	1,8 [1,6; 2,2]	1,7 [1,7; 2,3]	1,8 [1,6; 2,3]
Левая легочная артерия, см	3,0 [2,8; 3,1]	3,0 [2,6; 3,8]	2,7 [2,6; 2,9] *
Коэффициент Мура, %	36,0 [32,0;41,0]	33,0 [32,0;37,0]	35,0 [35,0;39,0]
Коэффициент Люпи, %	37,0 [35,0;38,0]	33,0 [32,0;34,0]	30,0 [29,0;33,0] *
Кардиоторакальны й индекс, %	55,0 [51,0;60,0]	53,0 [49,0;57,0]	49,0 [49,0;52,0]

П р и м е ч а н и е – \*- $p<0,05$  сравнение исходных параметров и через 6 мес. ЛА-легочная артерия. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

При анализе гемодинамических параметров у пациентов на комбинированной терапии к 6 мес. лечения отмечалось достоверное увеличение SvO<sub>2</sub> и достоверное снижение как ЛСС, так и ОЛС; к 12 мес. отмечалось достоверное улучшение SaO<sub>2</sub> по сравнению с исходными значениями, «Таблица 3.53».

Таблица 3.53 – Динамика гемодинамических параметров у пациентов на комбинированной терапии

Параметры	Подгруппа комбинированной терапии			
	Исходно	6 мес.	12 мес.	p
СИ, л/мин*м <sup>2</sup>	1,8 [1,6;2,3]	2,3 [1,9;2,5]	2,4 [2,0;2,7]	0,893
СВ, л/мин	3,8 [3,0;4,0]	4,4 [3,8;4,9]	4,6 [4,0;5,2]	0,549
СДЛА, мм рт. ст.	90,0 [76,0;103,0]	69,0 [61,0;87,0]	58,0 [38,5;99,0]	0,755

## Продолжение таблицы 3.53

Параметры	Подгруппа комбинированной терапии			
	Исходно	6 мес.	12 мес.	p
ДДЛА, мм рт. ст.	29,0 [26,0;35,0]	23,0 [19,0;28,0]	22,0 [14,5;30,0]	0,431
срДЛА, мм рт. ст.	52,0 [39,0;34,0]	48,0 [28,0;32,0]	34,0 [24,5;49,0]	0,741
срДПП, мм рт. ст.	12,0 [10,0;16,0]	7,0 [1,0;20,0]	7,0 [4,0;11,0]	0,824
SaO <sub>2</sub> , %	89,0 [86,0;92,0]	92,0 [91,0;95,0]	96,5 [92,2;98,0]	p=0,04 исходно и 12 мес.
SvO <sub>2</sub> , %	54,0 [48,0;60,0]	64,0 [56,0;67,0]	66,0 [62,5;73,0]	p=0,005 исходно и 6 мес.
ЛСС, дин×сек/см <sup>5</sup>	984,0 [860,0;1131,0]	563,0 [490,0;718,0]	630,0 [439,0;876,3]	p=0,04 исходно и 6 мес.
ОЛС, дин * сек/м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	1688,0 [1565,0;2260,0]	1046,0 [906,0;1544,0]	1106,0 [801,8;1648,2]	p=0,04 исходно и 6 мес.

Пр и м е ч а н и е – СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; срДЛА – среднее давление в легочной артерии, срДПП – среднее давление в правом предсердии, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, SvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови, SaO<sub>2</sub> – насыщение кислородом крови. Данные представлены в виде медианы (Med) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Таким образом, в группе пациентов без назначения специфической терапии к 6 мес. отмечалось уменьшение количества пациентов с жалобами на боли в грудной клетке, кашель; увеличилась достоверно ДТБМХ к 6 и 12 мес. лечения. По ЭхоКГ к 6 и 12 мес. лечения уменьшились размеры ПЖ, снизилось СДЛА и степень ТР. По данным рентгенографии органов грудной клетки к 6 и 12 мес. лечения уменьшился КТИ, размеры правой и левой ЛА. При анализе показателей центральной гемодинамики к 6 мес. отмечено достоверное снижение степени ДЛА, ЛСС и ОЛС, к 12 мес. увеличилась SvO<sub>2</sub>. Отмечено уменьшение жалоб на боли в грудной клетке и кашель к 6 мес. наблюдения.

У пациентов на монотерапии отмечалось достоверное увеличение количества пациентов в I-II ФК, хотя исходно большинство были в III-IV ФК, с увеличением

Д6МХ и снижением индекса одышки по Боргу; уменьшились правые отделы сердца по ЭхоКГ, в виде уменьшения ПЗР ПЖ, снижения СДЛА и увеличения КДР ЛЖ, уменьшилось количество пациентов с выпотом в полости перикарда к 6 и 12 мес. наблюдения. При анализе гемодинамического статуса в динамике отмечена достоверная положительная динамика всех гемодинамических показателей кроме срДПП и SaO<sub>2</sub>. К 6 мес. наблюдения уменьшились жалобы на кровохарканье, к 12мес.- на обмороки.

К 12 мес. наблюдения у пациентов на комбинированной терапии отмечалось достоверное уменьшение степени гипертрофии передней стенки ПЖ. При анализе гемодинамических параметров у пациентов на комбинированной терапии к 6 мес. лечения отмечалось достоверное увеличение SvO<sub>2</sub> и достоверное снижение как ЛСС, так и ОЛС; к 12 мес. отмечалось достоверное улучшение SaO<sub>2</sub> по сравнению с исходными значениями; уменьшились жалобы на одышку и кашель. К 6 мес. наблюдения отмечено улучшение ФК, ДТ6МХ.

### **Поиск предикторов клинического ответа у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ**

В ходе работы анализировались различные шкалы стратификации риска. В собственной оригинальной модели применили критерии клинического улучшения, предложенные в РКИ REPLACE [125] и наиболее существенный фактор низкого риска смертности из европейской таблицы оценки риска [93]. Эффективность проводимой специфической терапии была определена как достижение четырех факторов улучшения (ФК I-II [93], СИ  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup> [93], снижение уровня NT-proBNP  $> 30\%$  [125] и увеличение ДТ6МХ  $>30$  м [125] при динамической оценке к 6 мес. наблюдения по сравнению с исходным уровнем).

У более 80% пациентов уровень NT-proBNP снизился более 30% по сравнению с исходной, «Рисунок 3.22».

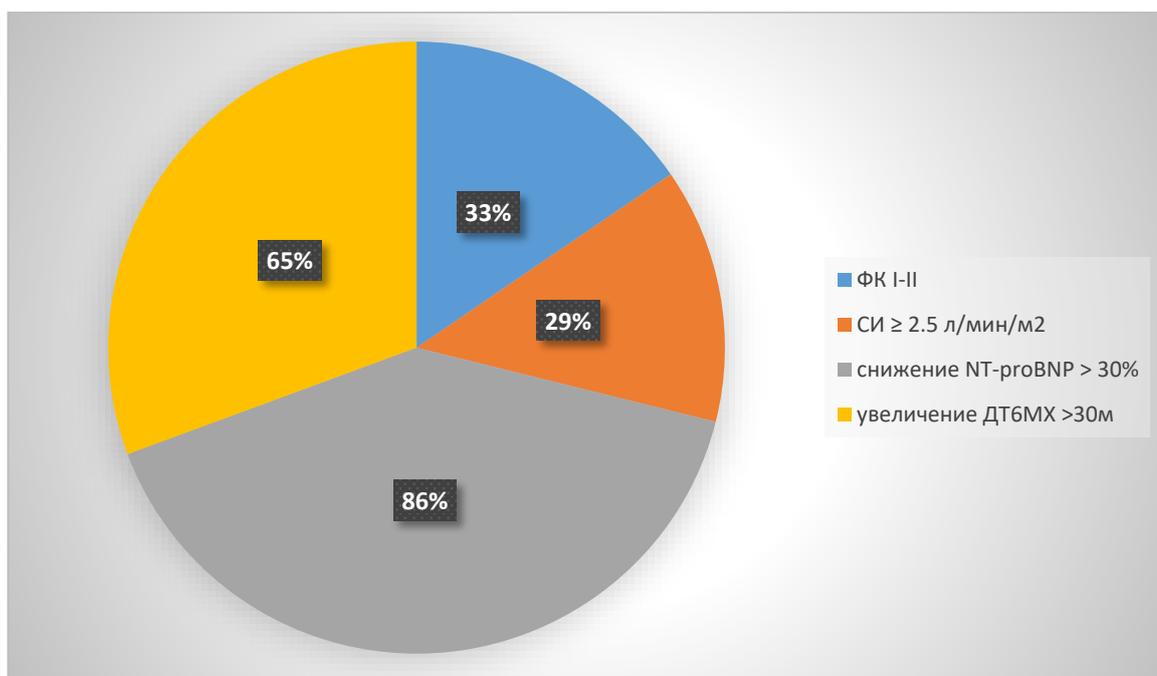


Рисунок 3.22 – Частота достижения различных показателей клинического улучшения у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ

В подгруппе пациентов с достижением четырех факторов клинического улучшения (n=20) и <3 (n=33) были продемонстрированы статистически значимые различия по ряду показателей, представленных в «Таблице 3.54».

Таблица 3.54 – Сравнительная характеристика между группами пациентов в зависимости от достижения факторов улучшения

Показатели	Подгруппа клинического улучшения (n=33)	Подгруппа без улучшения (n=20)	p
Одышка по Боргу, баллы Me [25 %; 75 %]	2,3 [2,2;2,8]	3,8 [2,9;4,1]	0,04
СПП, см <sup>2</sup> Me [25 %; 75 %]	2,5 [2,0;3,0]	3,0 [2,6;3,7]	0,04
Выносящий тракт ПЖ, см Me [25 %; 75 %]	1,9 [1,7;2,1]	2,3 [2,0;2,5]	0,02
СДЛА (ЭхоКГ), мм рт.ст Me [25 %; 75 %]	80 [69;88]	88 [78;105]	0,01
Общий билирубин, мкмоль/л Me [25 %; 75 %]	15,5 [12,2;30,3]	27 [18,4;44,6]	0,03
Тромбоцит, % Me [25 %; 75 %]	0,22 [0,17;0,25]	0,18 [0,14;0,23]	0,03
СДЛА (КПОС), мм рт.ст Me [25 %; 75 %]	77 [70;95]	94 [77;107]	0,01

Продолжение таблицы 3.54

Показатели	Подгруппа клинического улучшения (n=33)	Подгруппа без улучшения (n=20)	p
ДПП (КПОС), мм рт.ст Me [25 %; 75 %]	8 [6;12]	12 [11;16]	0,04
Отсутствие в анамнезе указания на эпизод ТЭЛА, n (%)	0	22%	0,03
Регулярный приема антикоагулянтов, (%)	29%	64%	0,01
Обеднение легочного рисунка, (%)	36%	73%	0,01
Недостаточность клапана ЛА, I/II/III/IV, (%)	35%/59%/6%/0	14%/37%/43%/6%	0,02
Недостаточность ТК, I/II/III/IV, (%)	35%/47%/18%/0	6%/67%/19%/8%	0,03
Хроническая обструктивная болезнь легких, (%)	0	22%	0,03
Хроническая сердечная недостаточность, (%)	18%	67%	0,0008
Фибрилляция/трепетание предсердий, (%)	0	20%	0,04

П р и м е ч а н и е: SПП-площадь правого предсердия, ПЖ-правый желудочек, СДЛА-систолическое давление в легочной артерии, ЭхоКГ-эхокардиография, КПОС-катетеризация правых отделов сердца, ДПП-давление в правом предсердии, ТЭЛА-тромбоэмболия легочной артерии, ЛА-легочная артерия, ТК-трикуспидальный клапан.

Для поиска предикторов благоприятного эффекта был выполнен анализ таблиц сопряженности по критерию Пирсона хи-квадрат с определением ОШ и построением графика форест-плот, «Рисунок 3.23». Согласно логистическому анализу выявлено, что предикторами клинического ответа явились: нормальная площадь ПП ( $\geq 18 \text{ см}^2$ ), степень недостаточности трикуспидального и легочного клапанов (0-1), нормальный уровень общего билирубина (1,7-20,5 мкмоль/л), отсутствие обеднение периферического сосудистого рисунка по данным рентгенографии органов грудной клетки, регулярный прием антикоагулянтов и отсутствие ХСН [340].

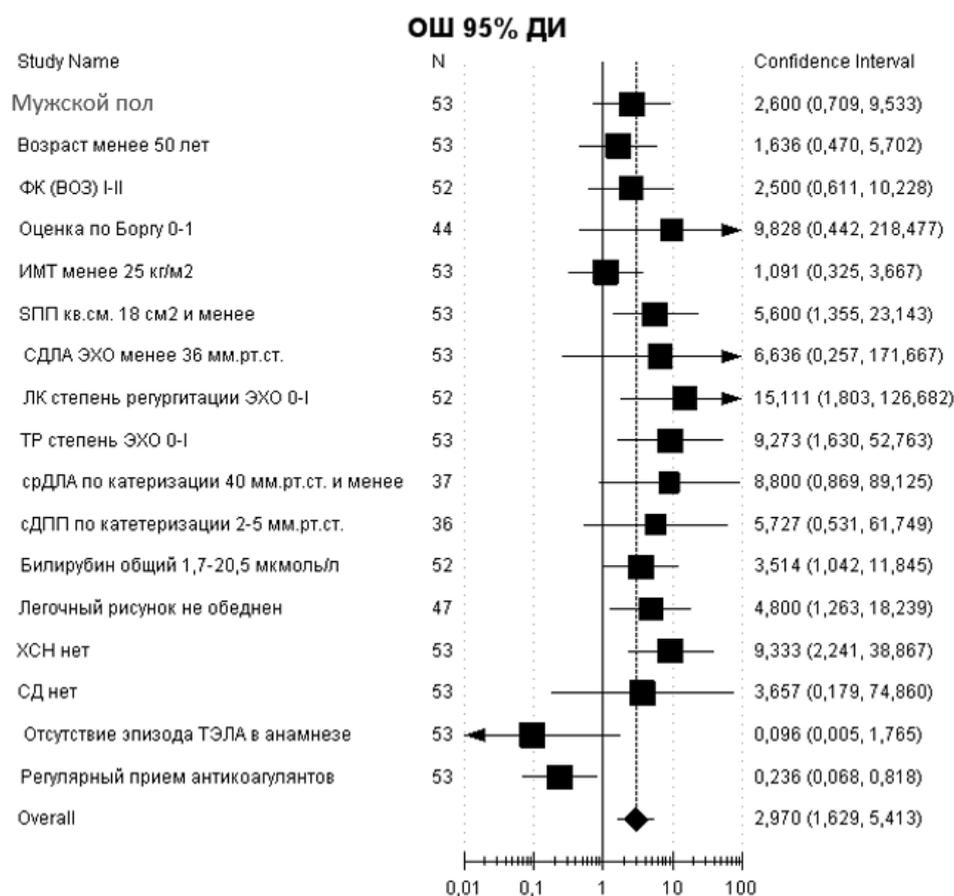


Рисунок 3.23– Предикторы, ассоциированные с благоприятным клиническим ответом пациентов с ХТЭЛГ (ОШ, 95% ДИ).

После предварительного отбора признаков с помощью оценки ОШ была выполнена множественная логистическая пошаговая регрессия, в результате получена модель прогноза клинического улучшения с чувствительностью (57,1%) и специфичностью (87,1%)  $p=0,002$ , «Таблица 3.55».

Таблица 3.55 –Характеристика итоговой модели логистической регрессии

Предиктор	ОШ	95 % ДИ	p-значимость
Мужской пол	5,51	0,47-65,0	0,162
Возраст <50 лет	1,39	0,15-13,0	0,764
Функциональный класс (I-II)	2,09	0,16-27,0	0,556

Продолжение таблицы 3.55

Предиктор	ОШ	95 % ДИ	р-значимость
Площадь правого предсердия $\leq 18\text{см}^2$	2,16	0,17-26,5	0,531
Отсутствие обеднения легочного рисунка по данным рентгенографии органов грудной клетки	5,91	0,78-44,8	0,021
Отсутствие хронической сердечной недостаточности	5,79	0,69-48,2	0,045
Недостаточность трикуспидального клапана 0-1 степени	3,04	0,20-45,7	0,41
Недостаточность легочного клапана 0-1 степени	9,20	0,65-129,4	0,031

Таким образом, отсутствие обеднения легочного рисунка по данным рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в 5,91 раза повышает шанс достижения клинического улучшения, отсутствие ХСН в 5,79 раза, а выявление недостаточности легочного клапана 0-1 степени по данным ЭхоКГ при установлении диагноза, в 9,2 раза.

Таким образом, раннее назначение ЛАГ-специфической терапии у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ при отсутствии выраженного ремоделирования легочно-сосудистого русла и дисфункции правых отделов сердца приводит к лучшему клиническому эффекту.

### **3.6 Оценка выживаемости больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от статуса операбельности**

За период наблюдения с 2012 года по 2022 год погибли 32 пациента. Не по причине ЛГ – 7 пациента (все операбельные). 25 пациента погибли по причине прогрессирования ЛГ: 7 (28%)-операбельных, 18 (72%)-неоперабельных пациента.

Пятилетняя выживаемость не различалась у пациентов в зависимости от статуса операбельности: у неоперабельных пациентов составила 94,4%, операбельных-91,1%,  $p=0,385$ , «Рисунок 3.24».

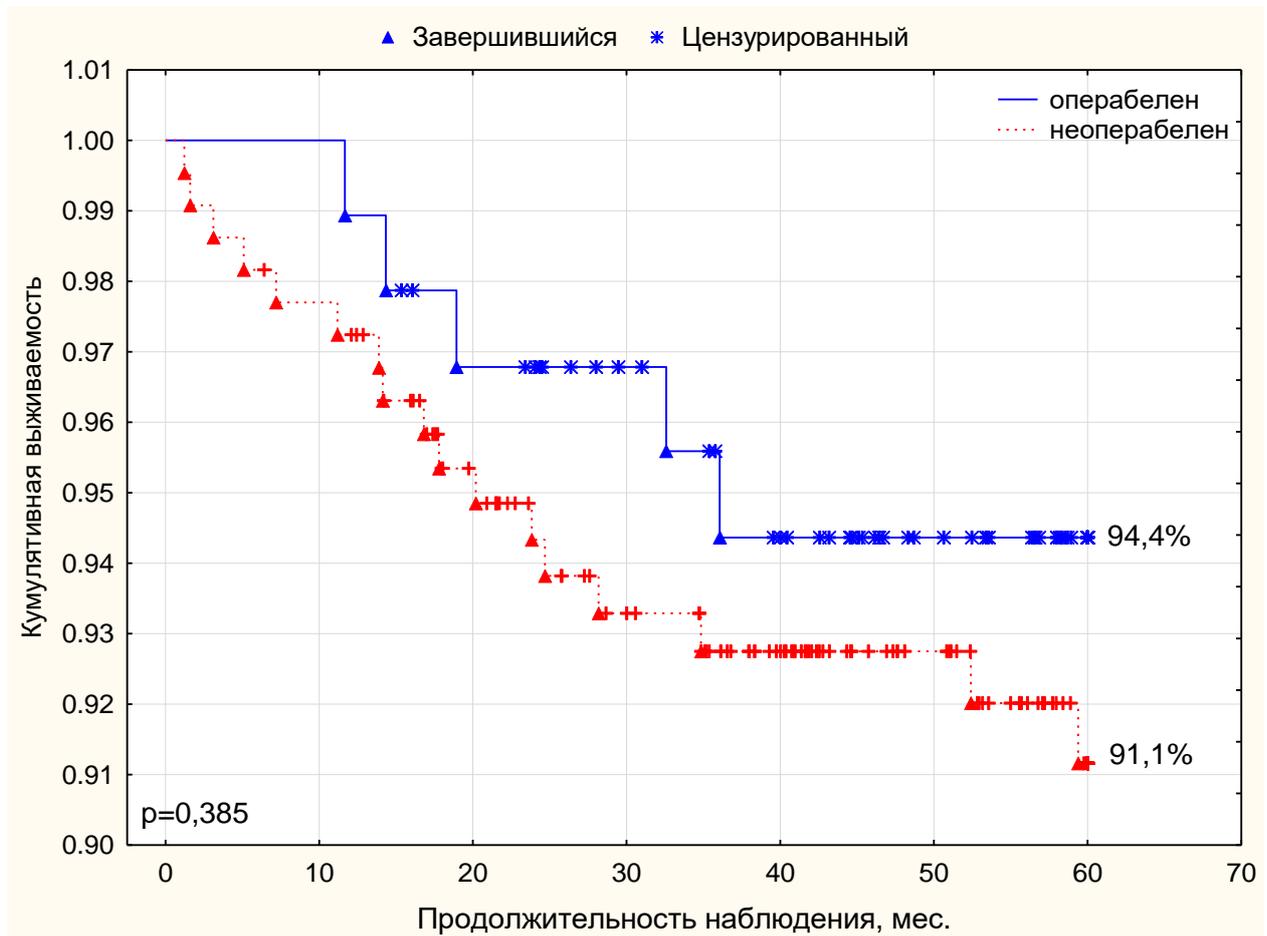


Рисунок 3.24 – Общая выживаемость операбельных и неоперабельных пациентов

5-летняя выживаемость у операбельных пациентов на ЛАГ-специфической терапии в период предоперационной подготовки составила 91%, а у пациентов без -97,4%,  $p=0,18$ , «Рисунок 3.25». В анализе выживаемости мы объединили пациентов на моно- и комбинированной терапии, с учетом малого количества пациентов на комбинированной терапии.

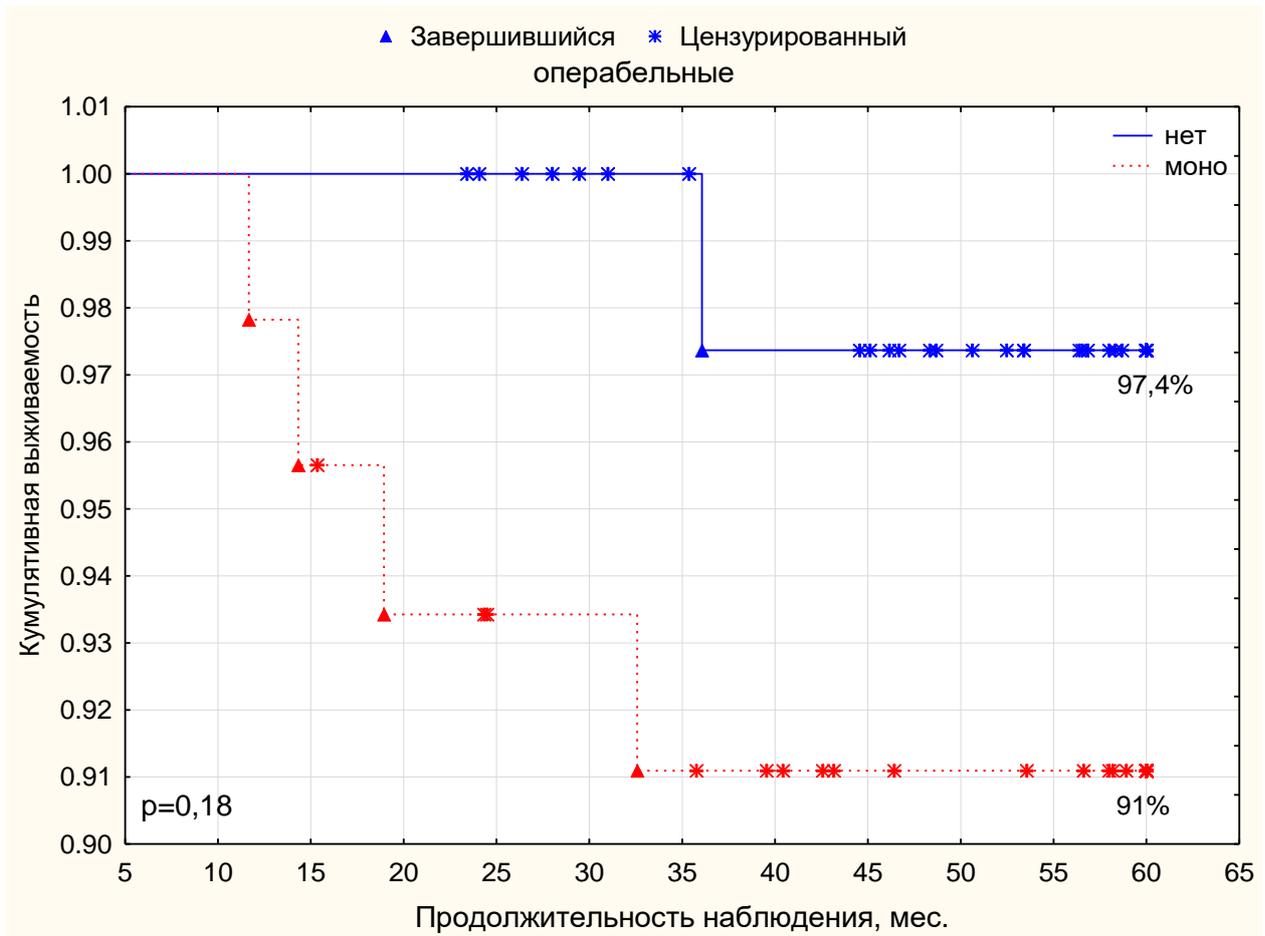


Рисунок 3.25 – График 5-летней выживаемости операбельных пациентов в зависимости от вида специфической терапии в период предоперационной подготовки

При анализе выживаемости различных групп неоперабельных пациентов с учетом выбранной тактики лечения выявлена достоверно лучшая 5-летняя выживаемость у пациентов без потребности в назначении ЛАГ-специфической терапии и на монотерапии, по сравнению с пациентами на комбинированной терапии, «Рисунок 3.26». Это объясняется исходно более тяжелым статусом этих пациентов.

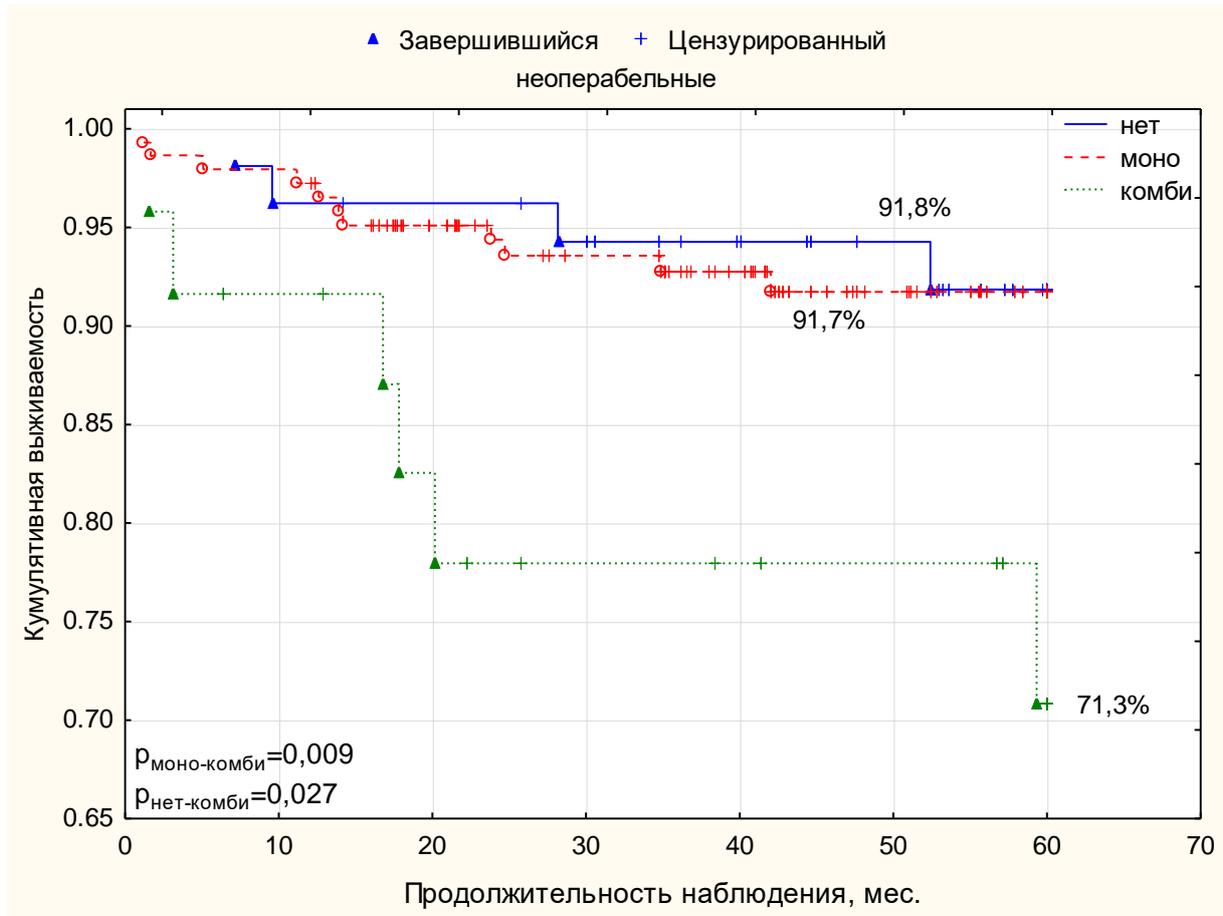


Рисунок 3.26 – Общая выживаемость групп неоперабельных пациентов с различными режимами ЛАГ-специфической терапии

На «Рисунке 3.27» представлена диаграмма форест-плот, отражающая предикторы, влияющие на прогноз: женский пол (ОШ=2,8; 95% ДИ 1,38-5,76;  $p=0,004$ ), наличие тромбов в правых камерах сердца (ОШ=10,7; 95% ДИ 1,21-94,18;  $p=0,033$ ), уровень Д-димера более 0,5 мкг/мл (ОШ=2,5; 95% ДИ 1,21-5,24;  $p=0,013$ ) у пациентов с ХТЭЛГ ассоциировался с неблагоприятным прогнозом.

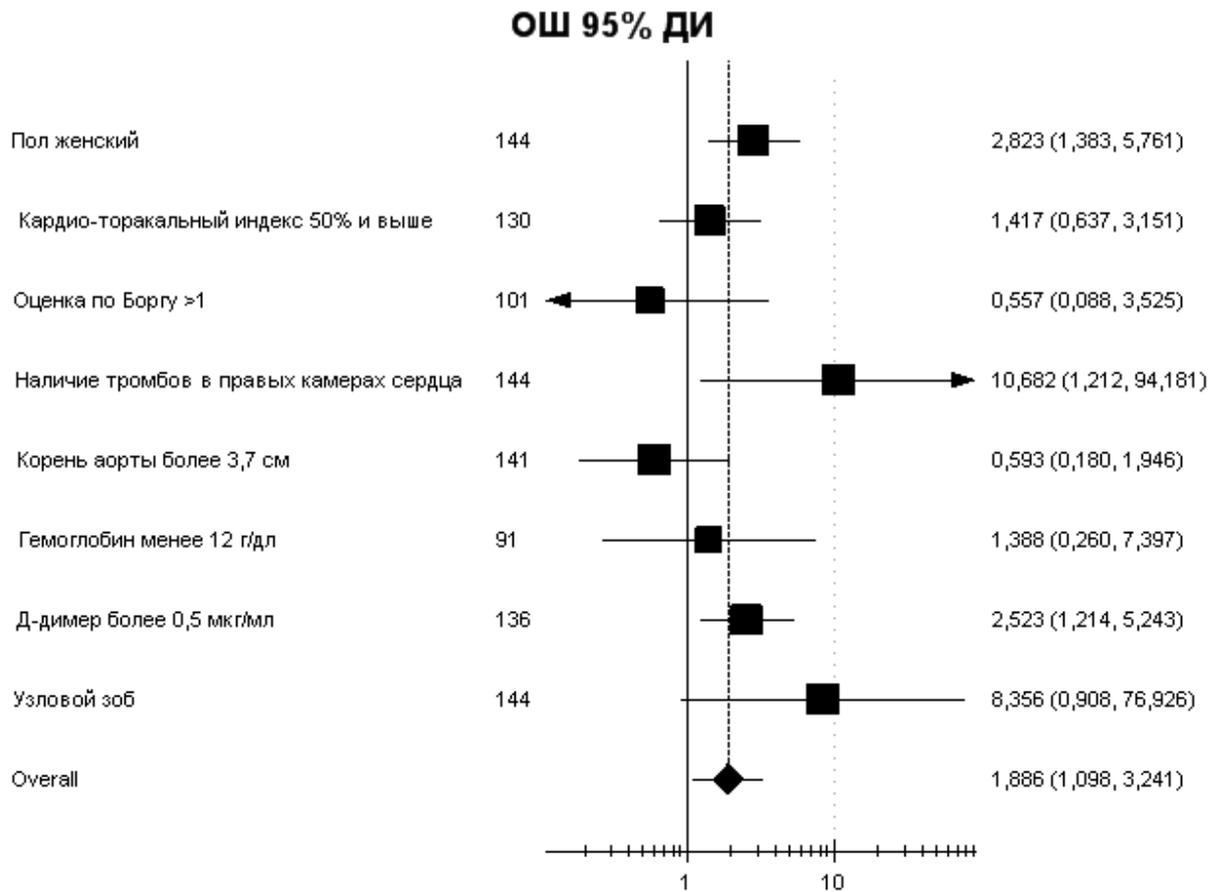


Рисунок 3.27 – Диаграмма форест-плот по поиску предикторов неблагоприятного прогноза

Таким образом, большинство неоперабельных пациентов находились на ЛАГ-специфической терапии, что привело к сопоставимой выживаемости с пациентами, которым проводилось оперативное лечение.

Предоперационное назначение ЛАГ-специфической терапии способствует статистически значимому улучшению клинических симптомов, функционального статуса, показателей ЭхоКГ и центральной гемодинамики, но не оказывает влияния на выживаемость пациентов.

У неоперабельных пациентов на комбинированной терапии прогноз был хуже, это связано с исходно более тяжелым функционально-гемодинамическим статусом этих пациентов.

Следующие параметры у пациентов с ХТЭЛГ ассоциировались с неблагоприятным прогнозом: женский пол (ОШ=2,8; 95% ДИ 1,38-5,76;  $p=0,004$ ), наличие тромбов в правых камерах сердца (ОШ=10,7; 95% ДИ 1,21-94,18;  $p=0,033$ ), уровень Д-димера более 0,5 мкг/мл (ОШ=2,5; 95% ДИ 1,21-5,24;  $p=0,013$ ).

### **3.7 Клиническое течение хронической тромбоэмболической легочной гипертензией у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции**

У 62 пациентов с технически неоперабельной ХТЭЛГ в среднем возрасте  $55,8 \pm 14,8$  лет, среди которых 62% составили женщины, в анамнезе была перенесенная доказанная новая коронавирусная инфекция. У 38% пациентов выявлена РНК SARS-COV-2 методом ПЦР, у 32%- наличие антител к SARS-COV-2 на начало заболевания, 30% пациентов имели отрицательный результат ПЦР на РНК SARS-CoV-2 и антитела на момент начала заболевания [339]. МСКТ органов грудной клетки была проведена 24 пациентам (39%), по результатам которой верифицировано развитие вирусной пневмонии в основном (54,2%) с поражением менее 25% объема лёгких-КТ 1, у 37,5% пациентов вовлечение 25% до 50% объема лёгких (КТ 2) и только у 8,3% пациентов было выявлено вовлечение от 50% до 75% объема лёгких (КТ 3).

Длительность течения COVID-19 составила 14 [10;30] дней. Получение медицинской документации осуществлялось с помощью дистанционных методов связи. Клиническая картина COVID-19 у большинства пациентов с ХТЭЛГ характеризовалась лихорадкой, общей слабостью, аносмией, одышкой, «Рисунок 3.28».

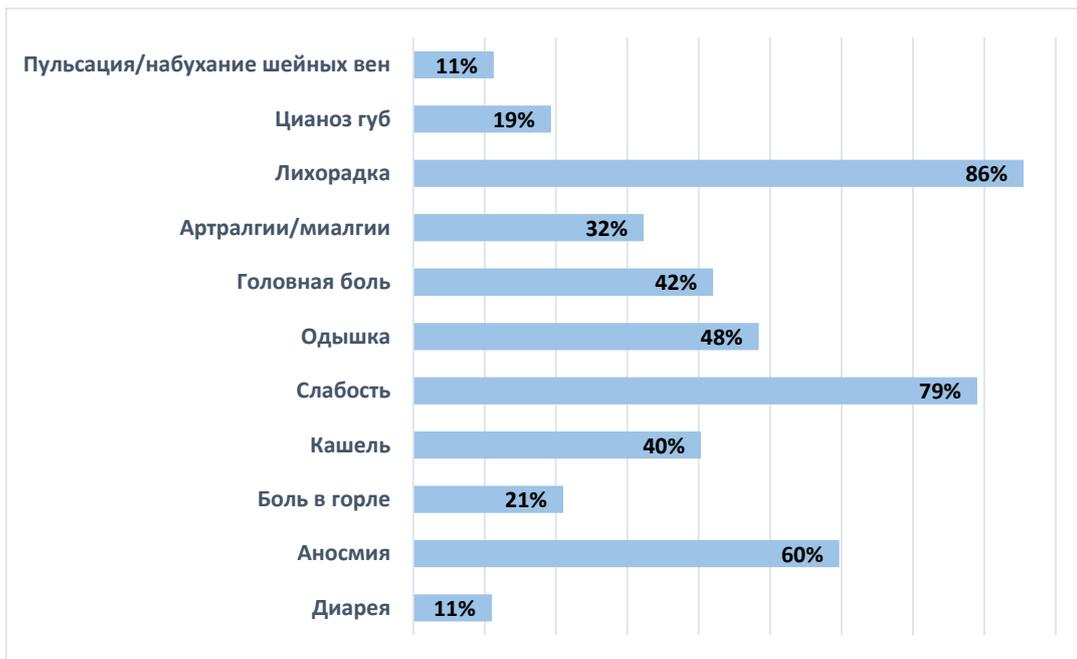


Рисунок 3.28 – Жалобы пациентов во время COVID-19

На момент заболевания COVID-19 большинство пациентов (92%) принимали специфическую терапию, преимущественно риоцигуатом в дозе 7,5 мг/сут (60%), «Рисунок 3.29».

Риоцигуат n=34	• доза 7,5 мг/сут
Силденафил n=19	• доза 60 мг/сут
Мацитентан n=3	• доза 10 мг/сут
Бозентан n=1	• доза 250 мг/сут

Рисунок 3.29 – Специфическая терапия пациентов с ХТЭЛГ во время COVID-19

Все пациенты получали антикоагулянтную терапию: чаще всего антагонист витамина К – варфарин (54%) с достижением МНО 2,6 [2,3;3,0]; реже пациенты (22%) принимали ривароксабан (суточная доза 20 мг), 13% находились на

эноксапарине натрия в лечебной дозе, 10%- на аписабане (суточная доза 10 мг), единичные пациенты принимали дабигатрана этексилат (суточная доза 300 мг), «Рисунок 3.30».



Рисунок 3.30– Антикоагулянтная терапия у пациентов с ХТЭЛГ во время COVID-19

Госпитализация потребовалась 33 пациентам (53,2%). В среднем госпитализация длилась 10 дней (30,3%), минимально - 4 дня (3,03%), а максимально - 20 дней (6,06%). После перенесенной вирусной инфекции субъективное ухудшение отмечалось у 30 (48,4%) пациентов, преимущественно в виде астенического синдрома, SpO<sub>2</sub> до и после COVID-19 составила 94 [90; 96] % и 90 [85; 94] %, соответственно. Инсуфляция кислорода потребовалась 30,5% пациентов. В 46,8% случаях пациентам назначалась диуретическая терапия в связи с декомпенсацией кровообращения по большому кругу, тогда как усиление уже имеющейся диуретической терапии понадобилось только 3,2% больных. Около 60% принимали противовирусные препараты, у половины пациентов назначались витамины; глюкокортикоиды - в 29% случаях, и только 3,2 % пациентам потребовалось назначение генно-инженерной биологической терапии. В связи с высоким риском микст-инфекции применяли эмпирическую антибактериальную терапию у 63%, «Рисунок 3.31».

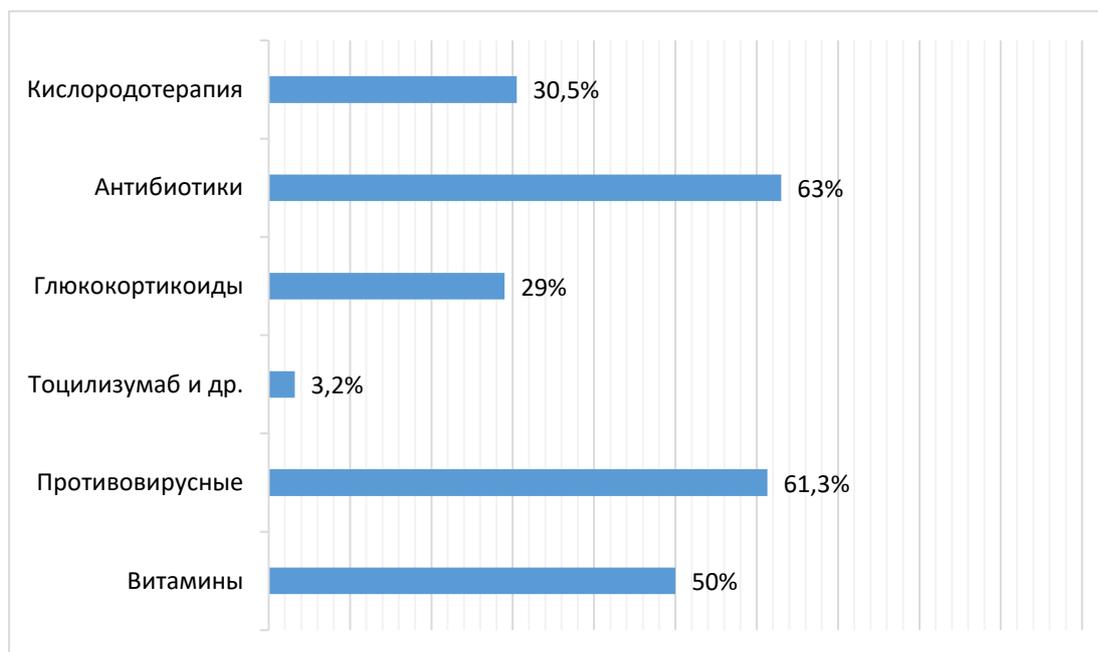


Рисунок 3.31 – Схема лечения при COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ

Пациенты после перенесенного COVID-19 наблюдались в течение 12 мес., с периодичностью визитов каждые 3-6 мес. Новых эпизодов тромбоэмболии, прогрессирования ЛГ на фоне COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ не отмечалось. Летальных исходов не зарегистрировано. По функционально-гемодинамическому статусу отрицательной динамики по сравнению с предыдущими данными не отмечалось, потребности в эскалации ЛАГ-специфической терапии не было, «Таблица 3.56».

Таблица 3.56 – Динамика функционально-гемодинамических показателей пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ до и после COVID-19

Показатели	До COVID-19 (n=62)	Через 12мес. после COVID-19 (n=62)
ФК (ВОЗ), I/II/III/IV %	9/45/43/3	8/42/45/5
ДТ6МХ, м	415,0 [369,0; 438,0]	400,0 [338,8;431,5]
NT-proBNP, нг/мл	268 [93,5; 667,5]	225 [83;754,5]

## Продолжение таблицы 3.56

Показатели	До COVID-19 (n=62)	Через 12мес. после COVID-19 (n=62)
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,47 ± 0,61	2,43 ± 0,58
ЛСС, дин×с×см <sup>-5</sup>	837±285	729±327

Примечание: ФК-функциональный класс, ДТ6МХ-дистанция в тесте с шестиминутной ходьбой, NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, СИ – сердечный индекс, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

### 3.7.1 Разработка прогностической модели в период пандемии новой коронавирусной инфекции для выявления пациентов высокого риска прогрессирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Во время пандемии COVID-19 у 100 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, получавших ЛАГ-специфическую терапию, в ходе госпитализации были проанализированы частота и выраженность клинических симптомов (см. раздел «Материалы и методы»). Степень выраженности клинических симптомов пациенты оценивали по бальной системе (от 0-полное отсутствие до 10-максимальная выраженность). Проводилось комплексное обследование, включая КПОС, которое позволило оценить риск летальности согласно модели стратификации, в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. [93]. ROC-анализ выполнялся по отношению к вышеупомянутой таблице оценки риска: низкий/промежуточный риск в сравнении с высоким риском.

Для определения порогового значения баллов, чтобы выявить пациентов высокого риска, которым необходимо незамедлительное обращение к врачу для решения вопроса о госпитализации, был использован ROC-анализ с вычислением площади под кривой, AUC. Уровень значимости p-value был принят  $p < 0,05$ , «Рисунок 3.32».

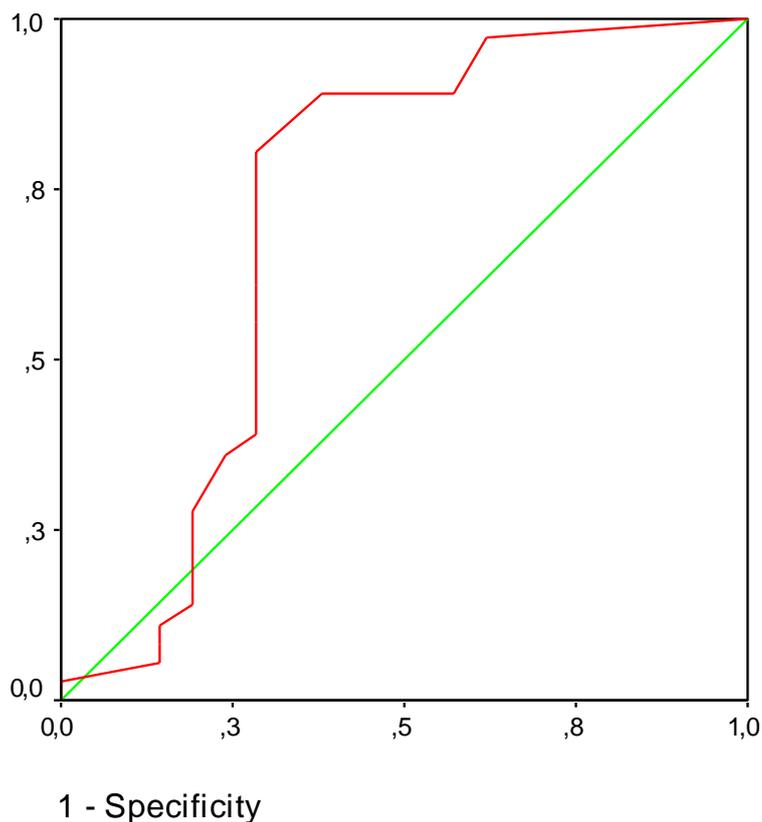


Рисунок 3.32 – ROC-анализ для прогнозирования высокого риска

Площадь под кривой составила 0,715, 95% ДИ (0,551-0,879),  $p < 0,01$ . Для точки разделения, равной 5, чувствительность составила 75,2%, специфичность – 71,4%. При количестве баллов по выделенным признакам, равном 5 и более, можно прогнозировать высокий риск прогрессирования ХТЭЛГ и смертности, то есть рекомендовать больному очно посетить врача для решения вопроса о госпитализации. Таким образом, после перенесенной новой коронавирусной инфекции новых эпизодов тромбозов, прогрессирования основного заболевания у пациентов с ХТЭЛГ не отмечалось. Субъективное ухудшение симптомов ХТЭЛГ отметили 48,4% пациентов в виде астенического синдрома. Объективное обследование не выявило ухудшение, эскалация ЛАГ-специфической терапии не требовалось. Летальных исходов не зарегистрировано. С помощью ROC-анализа получены пороговые значения суммарного балла, при котором с чувствительностью 75,2% и специфичностью – 71,4% можно предсказать высокий риск, то есть рекомендовать больному посетить врача и пройти обследование.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – уникальная патология с достижением полного регресса при своевременном проведении хирургического лечения у пациентов с технической возможностью проведения ЛЭЭ. Несмотря на достигнутый прогресс в последнее десятилетие в области диагностики и лечения ХТЭЛГ, заболевание по-прежнему оказывает негативное влияние не только на качество, но и продолжительность жизни пациентов, что обусловлено отсутствием специфических клинических проявлений, что приводит к позднему диагностированию заболевания. Учитывая многоликий характер заболевания, данная работа задумывалась такой, чтобы сосредоточиться на текущих характеристиках пациентов в РФ, диагностике и стратегиях лечения.

Целью настоящего исследования является установление роли различных методов диагностики в оценке тяжести неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ и особенностей клинического течения заболевания, изучение влияния современной специфической терапии на клинико-функциональный и гемодинамический статус, прогноз пациентов с различными клиническими вариантами неоперабельных форм заболевания. Особенностью работы явилось проведение комплексного анализа неоперабельных пациентов на момент установления диагноза в сравнении с операбельными, пациентами с формированием резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ и пациентами с ИЛГ.

Операция ЛЭЭ в настоящее время является методом выбора в лечении пациентов с ХТЭЛГ, улучшает клинико-функциональный, гемодинамический статус и приводит к излечению большинства больных от ЛГ [14, 65]. Однако, от 10 до 50% пациентов признаются неоперабельными. Операбельность зависит не только от локализации поражения (проксимального или дистального), но и от сопутствующих заболеваний, функционального и гемодинамического статуса. Из-за достаточно большой травматичности операции некоторые пациенты не хотят

идти на риск хирургического вмешательства и отказываются [103]. Также у некоторых пациентов после операции ЛЭЭ, от 10-15% ЛГ (в зависимости от опыта экспертного центра), развивается резидуальная ЛГ. У пациентов, которым невозможно проведения операции ЛЭЭ или пациентов с резидуальной ЛГ возможно проведение БАП ЛА и/или назначение ЛАГ-специфической терапии. Особенностью данного исследования явилось то, что основную группу составили неоперабельные пациенты с дистальной формой заболевания без технической возможности проведения эндоваскулярного лечения.

В результате анализа причин неоперабельности удалось установить, что наиболее часто отказ от хирургического лечения был обусловлен дистальным поражением сосудистого русла (68%), далее были тяжелые нарушения гемодинамики (23%) и сопутствующие заболевания (8%), а вот пациентов, которые отказались от операции, было меньшинство-всего 6%.

Хорошо известно, что возраст является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [98]. Для пациентов с ХТЭЛГ средний возраст колеблется от 59 до 63 лет [159, 235], что приближается к возрасту пациентов с ЛГ, ассоциированной с болезнью левых отделов сердца (63-70 лет) [98, 310]. По данным нашего исследования средний возраст у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ был выше, чем у операбельных пациентов, 55,8 лет против 51,7 лет, но в общем когорте российских пациентов моложе по сравнению с данными других исследований.

В европейском регистре пациенты были старше по сравнению с нашими: 67 и 61 лет, соответственно [114, 235], в работе Varco S. и соавт. средний возраст пациентов с ХТЭЛГ составил 59 лет [14]. При сравнении пациентов в зависимости от статуса операбельности операбельные пациенты были моложе, представлены в основном лицами мужского пола (61,9%), но имели одинаковую тяжесть заболевания по оценке ФК (ВОЗ) с неоперабельными пациентами. В более поздней работе Varco S. от 2020г. [14] в группе прооперированных пациентов также преобладали мужчины.

Наши данные согласуются с результатами Wieteska M. и соавт., где из 112 пациентов с ХТЭЛГ 41% были признаны неоперабельными и соответственно им была назначена ЛАГ-специфическая терапия [316]. Основная причина, по которой пациенты не были прооперированы, представляла собой дистальное поражение сосудистого русла, недоступное для оперативного лечения (63%), повышенный хирургический риск, связанный с коморбидностью, пожилым возрастом (28%), 13% пациентов отказались от предложенного оперативного лечения и 2% не дожили до запланированной операции. Похожие результаты получены Bonderman D. и соавт. [28] в ретроспективном анализе 181 пациента с ХТЭЛГ, а также данными Condliffe R. и соавт. [54] в ретроспективном исследовании 469 пациентов с ХТЭЛГ из Великобритании и данными международного регистра по ХТЭЛГ [235].

В нашей стране недостаточная осведомленность о ХТЭЛГ, в частности, как возможном осложнении ТЭЛА, является одной из причин увеличения времени до постановки диагноза как у операбельных, так и у неоперабельных пациентов после перенесенной острой ТЭЛА (20,5 и 21,6 мес, соответственно) и времени с момента появления жалоб до установления диагноза ХТЭЛГ (18,2 и 24,5 месяца соответственно) по сравнению с данными международного регистра [235]. Так согласно результатам международного регистра, время с момента появления жалоб до установления диагноза у операбельных пациентов была 14,9 мес. и 13,1 мес. у неоперабельных пациентов, но достоверных различий между группами также, как и в нашей работе, не было. Результаты нашей работы еще раз подтверждают тромбоэмболический генез ХТЭЛГ: у 69,82% неоперабельных пациентов и 66,28% операбельных в анамнезе была острая ТЭЛА, а у 50,9% неоперабельных и 60,82% операбельных пациентов — тромбоз глубоких вен в анамнезе. Это согласуется с данными некоторых работ [29, 54, 235], но контрастирует с предыдущими ретроспективными данными, указывающими на отсутствие в анамнезе ВТЭ у 40-60% пациентов [27, 184, 319]. У неоперабельных пациентов также была менее массивная тромбоэмболия легочной артерии, что соответствует более дистальным формам заболевания и возможному процессу тромбоза *in situ* [72]. Китайский

регистр [70] выявил у 50,4% и 37,2% пациентов в анамнезе тромбоз глубоких вен нижних конечностей и острую ТЭЛА соответственно. Время от последней острой ТЭЛА до ЛЭЭ была фактором риска внутрибольничной смертности в однофакторном анализе. Поскольку триггерным событием в развитии ХТЭЛГ у многих пациентов является не разрешившаяся ТЭЛА, более раннее направление к хирургическому вмешательству после такого события может предотвратить возникновение вторичной васкулопатии в непораженных участках легочного русла и предотвратит развитие резидуальной ЛГ.

В нашей работе у неоперабельных пациентов чаще выявлялась патология щитовидной железы в виде узлового зоба с эутиреозом. Гипотиреоз и тиреотоксикоз в анамнезе встречались у 4,9 и 1,8% соответственно. У операбельных пациентов с ХТЭЛГ реже встречалась патология щитовидной железы (1%-узловой зоб, эутиреоз; и по 3,1% гипотиреоз и тиретоксикоз).

Заболевания щитовидной железы, особенно гипотиреоз и заместительная терапия гормонами, были идентифицированы как потенциальные факторы риска ХТЭЛГ [27, 30, 167], так как они оказывают влияние на свертывающую систему крови [73] и непосредственно на функцию эндотелия [360]. Интересно, что гипотиреоз был независимо связан с диагнозом ХТЭЛГ во время наблюдения (ОШ 4,3, 95% ДИ 1,4–13) у 772 пациентов с острой ТЭЛА [167]. А вот что касается применения левотироксина натрия, то он назначался в обеих группах с одинаковой частотой – 4,1% случаев. В отличие от других работ, количество пациентов с патологией щитовидной железы в нашей работе меньше. В предыдущих работах 18,9% операбельных пациентов были с гипотиреозом, 5,3% – с гипертиреозом [178]. Пациенты с гипотиреоидной функцией имели более тяжелое заболевание с более низким ФК и СИ, более высокими уровнями NT-проBNP по сравнению с пациентами с эутиреоидной функцией.

Также у операбельных пациентов чаще был имплантирован в анамнезе кава-фильтр в НПВ (13,4 против 5,9%). В международном регистре [54] также около 12,4% пациентов были с имплантированным кава-фильтром для лечения рецидивирующей острой ТЭЛА, причем в 13,7 % у операбельных и в 10,2% у

неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ, а Mayer E. и соавт. [208] сообщали о 40,2%. Примечательно, что в других работах кава-фильтр был установлен в НПВ у 80,3% операбельных пациентов перед ЛЭЭ. В течение периода, охватываемого исследованием, специфическая терапия у этих пациентов не применялась [316]. А в более ранней работе у 151 (96,2%) из 157 пациентов был установлен кава-фильтр перед ЛЭЭ.

Спленэктомия в анамнезе встречалась не очень часто у пациентов ХТЭЛГ, и часто была связана с неоперабельностью (т.е. с дистальным типом ХТЭЛГ). Это согласуется с предполагаемой связью между аномальной активностью эритроцитов и тромбоцитов после спленэктомии и развитием преимущественно дистальной ХТЭЛГ [145].

В нашей работе 47,4% неоперабельных и 85,5% операбельных пациентов с ХТЭЛГ имели не О (I) группу крови. Известно, что определенная группа крови также является фактором риска развития ХТЭЛГ. Так, в ретроспективном исследовании [288], проведенном на 712 пациентах с тромбозом глубоких вен и 712 здоровых добровольцев, авторы обнаружили, что наличие группы крови, отличной от О (I), увеличивает риск тромбоза глубоких вен в 2,2 раза. Группы крови не О (I) связаны с более высоким уровнем фактора VIII в плазме и фактором фон Виллебранда, чем группа крови О (I) [150, 230], и более часто встречаются у пациентов с ХТЭЛГ [26, 29]. Примечательно, что уровни фактора Виллебранда примерно на 25% выше у лиц с группой крови не О (I) [104]. У Lang I. и соавт. [186] это 69,6% неоперабельных и 82,5% операбельных пациентов были с группой крови не О (I).

Хорошо известно, что различные коагулопатии ассоциированы с развитием ХТЭЛГ [29, 319]. В нашем исследовании 25,2% неоперабельных и 36,1% операбельных пациентов были с наследственными тромбофилиями, а с АФС 9,5 и 12,4% соответственно. В работе Vazmpani M.A. и соавт. также, как и в международном регистре, наследственные тромбофилии чаще встречались у операбельных пациентов (55%), чем у неоперабельных (11%) [17]. Предполагается, что это скорей всего связано с более нарушенным разрешением тромбов, в основе

которой корреляции между проксимальным поражением сосудистого русла и аномалиями свертывания крови, которые еще предстоит выяснить в будущих исследованиях.

Согласно нашим данным наиболее часто как у операбельных, так и неоперабельных пациентов была ХСН по большому кругу кровообращения и данный факт подтверждает то, что более 70% пациентов на момент верификации диагноза были в III–IV ФК, несмотря на то, что операбельные пациенты были моложе. Сопутствующая ГБ встречалась более чем у 40% пациентов, ИБС- в 12,2 и 7,2% у неоперабельных и операбельных пациентов, соответственно и это также ожидаемо, потому что неоперабельные пациенты были старше. На основании данных, полученных из регистра ХТЭЛГ в США, у 36 % включенных в исследование пациентов была АГ, у 49 % — ожирение, у 15 % — СД, у 11 % — ИБС и у 7 % — фибрилляция предсердий. По данным исследования от 2022 г. [165] почти половина неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ (45%) страдала ГБ, а четверть (24%) - ожирением.

Фибрилляции/трепетания предсердий встречалась у 16,7 и 13,4% неоперабельных и операбельных пациентов, соответственно. Среди наших пациентов с трепетанием предсердий четверым была проведена процедура РЧА кавотрикуспидального истмуса с восстановлением синусового ритма, все 4 процедуры прошли у пациентов без осложнений.

Предсердные тахикардии (фибрилляция и трепетание предсердий) часто встречаются у пациентов с ХТЭЛГ и сопряжены как со значительным снижением качества жизни, так и с неблагоприятным прогнозом [135]. По данным проспективных исследований предсердные тахикардии регистрируются приблизительно у каждого четвертого пациента с ЛАГ и ХТЭЛГ при продолжительности наблюдения в течение 5 лет, что значительно превышает аналогичные показатели в общей популяции. В одном небольшом исследовании фибрилляция и трепетание предсердий, а также фокусные предсердные тахикардии у больных с ЛАГ отмечались в 35% (длительность наблюдения  $28,8 \pm 17,7$  месяцев) [229]. Как правило данные нарушения ритма возникают у пациентов с длительным

течением заболевания, хроническая перегрузка давлением и гипоксия при ЛГ вызывают повреждение ПП, способствуют его перерастяжению и фиброзу, а также формированию участков электрической гетерогенности, что, в свою очередь, увеличивает риск фибрилляции и трепетания предсердий [51, 239]. Клиническое ухудшение на фоне предсердных тахикардий у пациентов с ЛГ вероятно обусловлено потерей предсердного вклада в наполнение ПЖ, предсердно-желудочковой асинхронией, нерегулярностью сокращений и увеличением постнагрузки на ПЖ [109, 152, 205, 210]. Эффективность ЛАГ-специфических препаратов в отношении контроля синусового ритма не изучалась. В исследовании RIVER [204] на фоне терапии риоцигуатом продемонстрировано уменьшение площади ПП (фактор риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с ЛГ) у ~50% пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, однако роль препарата в профилактике фибрилляции предсердий остается неустановленной. Учитывая неблагоприятный прогноз, контроль синусового ритма является стратегией первой линии для лечения фибрилляции и трепетания предсердий [93,135,359]. Кроме того, на фоне увеличения СВ при купировании предсердных тахикардий возможно повышение системного АД, что открывает возможности назначения ЛАГ-специфических препаратов у тех пациентов, которые исходно были в гипотонии. Для некоторых пациентов с ЛГ наиболее целесообразным представляется назначение амиодарона, который может использоваться при тяжелой ХСН и не обладает отрицательным инотропным эффектом. Однако длительная терапия препаратом часто сопряжена с нежелательными явлениями со стороны щитовидной железы, легких и печени, что потенциально может способствовать прогрессированию ЛГ, декомпенсации правожелудочковой СН, а также аддитивному гепатотоксическому эффекту при одновременном приеме с некоторыми АЭР, в частности при совместном назначении с бозентаном наблюдается снижение сывороточной концентрации амиодарона. При неэффективности или непереносимости амиодарона возможно рассмотрение вопроса о терапии соталолом. Среди наших пациентов антиаритмики принимали 2,5% неоперабельных и 1% операбельных пациентов, преимущественно это была терапия соталолом, в меньшинстве амиодароном.

Антиаритмические препараты первого класса (пропафенон, аллапинин, этацизин) не рекомендованы при ЛГ в связи с потенциально высоким риском проаритмогенного эффекта у пациентов со структурной патологией сердца [36, 180]. Среди нашей когорты пациентов не было тех, кто принимал антиаритмики IC класса.

Обсервационные исследования [315] показали, что возможны различные стратегии контроля ритма, включая фармакологическую кардиоверсию с антиаритмическими препаратами, электрическую кардиоверсию и процедуры РЧА. В соответствии с рекомендациями ESC (2019 г.) РЧА является методом выбора у пациентов с типичным ТП без ЛГ, хотя катетерная абляция у пациентов с ЛГ часто технически более сложная, чем у пациентов со структурно нормальными правыми отделами сердца [36, 275].

На данный момент в мировой литературе не описано случаев выполнения РЧА в объеме изоляции легочных вен у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Эффективному и безопасному проведению вмешательства могут препятствовать выраженные явления ремоделирования ПП и, как следствие, комплексность аритмогенного субстрата, который не ограничивается левым предсердием и легочными венами [210]. Следует отметить, что изоляция легочных вен является более инвазивным вмешательством по сравнению с РЧА каватрикуспидуального истмуса, что сопряжено с потенциально высоким риском, связанным с необходимостью интубации и более сложного анестезиологического пособия. Более того изоляция легочных вен самостоятельно может осложняться развитием ЛГ [135].

В настоящее время отсутствуют данные об эффективности и безопасности стратегии контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Ритмурежающая терапия для данной категории больных рассматривается в качестве средства второй линии (при неэффективности антиаритмической терапии и катетерной абляции). Учитывая отрицательный инотропный эффект бета-блокаторов и недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, их следует назначать с осторожностью [3, 312]. Возможно рассмотрение назначения дигоксина пациентам для контроля частоты сердечных сокращений. В нашем

исследовании 6,8% неоперабельных и 3,1% операбельных пациентов принимали дигоксин в качестве ритмурежающего препарата при нарушениях ритма. Что касается бета-блокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция, то доля этих пациентов был выше (бета-блокаторы 27 и 21,6% соответственно, дилтиазем 19,4 и 14,4% соответственно). Это объясняется не только назначением их в качестве ритмурежающих препаратов, а также для лечения сопутствующих заболеваний, таких как ИБС и ГБ.

В отличие от регистра США, ожирение (неоперабельные -15,3% и операбельные -14,4%) и СД (неоперабельные - 9,5% и операбельные-10,3%) встречались у наших пациентов реже. Это можно объяснить тем, что пациенты в нашей работе были моложе. Наша когорта пациентов схожа с данными недавно проведенной работы [98], где средний возраст пациентов составил 59 лет.

В проведенной работе Varco S. и соавт [14] так же, как и в нашей работе несмотря на меньшую распространенность ожирения (19%), у большей доли пациентов была ГБ (49%) и стабильная ИБС (15%).

По клиническим симптомам пациенты не различались, также, как и в других работах, однако длительность жалоб на кашель и сердцебиение было значимо больше у наших пациентов с операбельной ХТЭЛГ [235, 244]. Наиболее частыми симптомами как в дебюте заболевания, так и на момент установления диагноза были одышка при физической нагрузке, боли в грудной клетке, отеки нижних конечностей, кашель, слабость и сердцебиение.

По показателям ЭхоКГ и гемодинамики наши операбельные и неоперабельные пациенты достоверно между собой не различались, так же, как и в греческом регистре NOPE, однако по гемодинамическим показателям они были тяжелее. Так в нашей работе медиана СИ для операбельных и неоперабельных пациентов составила - 1,9 л/мин/м<sup>2</sup>. В Международном регистре ХТЭЛГ [235] и регистре NOPE [68] медиана СИ (л/мин/м<sup>2</sup>) составляла 2,2 и 2,4, соответственно. Медиана ЛСС для операбельных /неоперабельных пациентов в регистре NOPE и Международном регистре была 728/544 и 720/688 дин×сек/см<sup>-5</sup> соответственно, тогда как в нашей работе она составила 1011,4 и 1026,9 дин×сек/см<sup>-5</sup>.

В настоящее время в стратегии ведения пациентов с ХТЭЛГ важная роль отводится антикоагулянтной терапии, которую рекомендуется принимать пожизненно. Традиционно терапия пероральными АВК была предпочтительной, но в последнее время активно используются ПОАК, однако в настоящее время нет данных насколько эти препараты эффективны и безопасны при ХТЭЛГ [39]. Однозначным исключением являются пациенты с ХТЭЛГ и АФС, здесь согласно рекомендациям, предпочтением следует отдавать только АВК [135, 334, 361].

Основные преимущества ПОАК перед традиционными антикоагулянтами, такими как варфарин, это меньшее количество эпизодов крупных кровотечений [306], более низкий уровень взаимодействия с другими лекарственными средствами, продуктами питания и отсутствие необходимости в мониторинге показателей крови. Однако ПОАК не являются панацеей из-за противопоказаний, например, у пациентов с выраженным нарушением функции почек, ожирением, или как говорилось выше, при АФС [240].

Безопасность и эффективность ПОАК при неклапанной фибрилляции предсердий и ВТЭ были установлены в нескольких крупных РКИ [2, 16, 38, 232, 269], где продемонстрирован более низкий риск крупных кровотечений, особенно внутричерепных, по сравнению с АВК. Между тем, использование ПОАК для лечения пациентов с ХТЭЛГ не регламентировано.

В нескольких крупных регистрах ХТЭЛГ, включая турецкую национальную базу данных (n=493) и регистр Великобритании (n=1000), сообщили об использовании ПОАК у 21% и 36%, соответственно, операбельных пациентов с ХТЭЛГ [39, 274]. Кроме того, турецкая база данных предполагает, что частота крупных кровотечений значительно выше у пациентов, принимающих варфарин, в то время как британские авторы предполагают более высокий коэффициент рецидивов ВТЭ у пациентов на ПОАК [39].

Согласно японскому регистру [223], в котором зарегистрировано более 850 пациентов с ХТЭЛГ, ПОАК используются примерно у 50% пациентов. Несколько исследований из Японии сообщили о сопоставимой эффективности между варфарином и ПОАК у пациентов с ХТЭЛГ [131, 141].

В недавно опубликованной работе японских коллег [129] сравнивали безопасность и эффективность ПОАК и варфарина у пациентов с ХТЭЛГ (n=927). 52% пациентов принимали ПОАК, а 48%- варфарин. Было показано, что ПОАК так же эффективны, как и варфарин в предотвращении заболеваемости и смертности, но с более низким риском клинически значимого кровотечения (ОР: 0,35; 95% ДИ: 0,13, 0,91;  $p = 0,032$ ).

В нашей работе 37,9% пациентов, направленных с предварительным диагнозом ХТЭЛГ, не получали антикоагулянтную терапию на момент первой госпитализации. Причем большинство-78,5% были пациенты с неоперабельной формой заболевания. После верификации диагноза неоперабельным пациентам чаще всего назначались НМГ в лечебных дозах (47,3%), в 38,7%- варфарин и в 12,2% ПОАК. Что касается операбельных пациентов, то им чаще (54,6%) рекомендовали терапию варфарином, 37,1% – НМГ и единичным пациентам назначались ПОАК. Среди ПОАК наиболее часто назначался ривароксабан и апиксабан [338].

Регистр EXPERT – международное многоцентровое проспективное неинтервенционное исследование, основной целью была оценка безопасности длительной терапии риоцигуатом в условиях реальной клинической практики. В 2022г. были опубликованы данные сравнения безопасности применения ПОАК и АВК у пациентов с ХТЭЛГ, особенно в отношении геморрагических и эмболических/тромботических событий. В регистре EXPERT 20,7% получали ПОАК, 71,4% – АВК, 2,8% – НМГ, а 5,0% были вовсе без антикоагулянтной терапии. Частота геморрагических событий у пациентов с ХТЭЛГ, получающих АВК и ПОАК была одинакова, но частота эмболических и/или тромботических событий была выше при приеме ПОАК [136].

В нашей работе новых тромботических событий не было на фоне антикоагулянтной терапии, однако частота крупных кровотечений была выше у пациентов, принимавших варфарин: эпизод кишечного кровотечения, метроррагии, связанные с миомой матки, субдуральная гематома левой гемисферы. Важно отметить, что новых эпизодов ВТЭ не было в зависимости от вида

принимаемой антикоагулянтной терапии. Таким образом, согласно нашим данным возможно рассмотреть назначение ПОАК у пациентов с ХТЭЛГ без АФС, у которых сложности в контроле уровня МНО рассмотрение назначения ПОАК.

В настоящее время РКИ 3 фазы «КАВУКИ» является первым исследованием для оценки эффективности и безопасности эдоксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ХТЭЛГ [130].

Как уже говорилось выше, основная доля пациентов поступала в низком ФК, с явлениями ХСН по большому кругу кровообращения, что и явилось причиной назначения петлевых диуретиков у большинства как неоперабельных (68,0%), так и операбельных пациентов (59,8%). Наиболее часто назначаемыми диуретиками были фуросемид и торасемид. Учитывая то, что наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были в частности стабильная ИБС и ГБ, то становится понятным почему более четверти пациентов принимали статины, бета-блокаторы, иАПФ/сартаны, антагонисты кальция (дилтиазем, амлодипин).

До сих пор не существует четкого определения успешно проведенной операции ЛЭЭ [64]. Исходы после ЛЭЭ многогранны: помимо выживаемости, следует ли оценивать успех ЛЭЭ по степени удаления тромботического материала из легочных сосудов, улучшению гемодинамических показателей или клиническому улучшению. Этот вопрос до конца не решен, и корреляция между этими конечными точками довольно слабая. Действительно, в результате успешной ЛЭЭ можно добиться значительного восстановления кровотока без нормализации гемодинамики, особенно при наличии выраженного ремоделирования микрососудистого русла. И наоборот, не полностью удаленный тромботический материал может привести к резкому клиническому улучшению, особенно если при этом улучшается вентиляция мертвого пространства. У некоторых пациентов также может наблюдаться значительное улучшение гемодинамики с сохранением существенных дефектов перфузии. Однако достижение нормальных или почти нормальных показателей гемодинамики (срДЛА, ЛСС) считается лучшим признаком успешно проведенной операции ЛЭЭ, из-за отсутствия

стандартизированной оценки обструкции сосудистого русла, а также субъективного характера и сложности количественной оценки клинического улучшения пациента.

Если точное определение успешно проведенной операции отсутствует, то ожидания пациента от предстоящего оперативного лечения состоят в том, что они выживут после операции без когнитивной дисфункции или других серьезных осложнений, послеоперационный период будет сопровождаться снижением и нормализацией ДЛА с последующим улучшением переносимости физических нагрузок, качества и продолжительности жизни. По результатам мета-анализа можно констатировать факт о эффективности оперативного лечения при снижении ДЛА и ЛСС на 21 мм рт.ст. и 561 дин×сек/см<sup>-5</sup> соответственно [132].

Большинство пациентов с ХТЭЛГ после операции ЛЭЭ испытывают не только клиническое улучшение, улучшение качества жизни, но у них наступает улучшение функционального и гемодинамического статуса.

В когорте российских пациентов время с момента установления диагноза до проведения операции ЛЭЭ составила 13,2 [5,6;27,1] мес, что больше чем в ранее опубликованных исследованиях. Так, среднее время от постановки диагноза до хирургического вмешательства в работе Quadery SR и соавт. [244] составило 290 ± 175 дней, что меньше, чем в нашем исследовании, но больше, чем в других работах. Согласно данным международного регистра ХТЭЛГ, продолжительность задержки не влияла на отдаленную выживаемость [24]. Согласно мета-анализу от 2022 года [78] из 4074 пациентов 43,1% были женщинами со средним возрастом 57 лет. Обращало на себя внимание широкий диапазон ЛСС до ЛЭЭ, который варьировал от 552 дин×сек/см<sup>-5</sup> [159] до 1536,6 дин×сек/см<sup>-5</sup> [6]. В различных работах уже было показано, что высокие предоперационные значения ЛСС увеличивают смертность [28, 202, 264]; в частности, показано, что госпитальная смертность в три раза выше у пациентов с дооперационным ЛСС > 1200 дин×сек/см<sup>-5</sup> [28]. Несмотря на то, что предоперационный уровень ЛСС необходимо учитывать в процессе отбора кандидатов на оперативное лечение, было установлено, что высокое предоперационное значение ЛСС не следует рассматривать отдельно как

противопоказание к ЛЭЭ [196], так как оно не обязательно всегда связано с худшими послеоперационными исходами.

Таким образом, для получения оптимального результата важна ранняя диагностика ХТЭЛГ и своевременное начало лечения до того, как произойдет ремоделирование дистального русла. Неблагоприятное влияние обширного поражения дистального сосудистого русла на прогноз пациентов после операции ЛЭЭ было показано в проспективном исследовании на 26 пациентов с ХТЭЛГ [164]. Так, величина ЛСС является независимым предиктором развития резидуальной ЛГ после ЛЭЭ, то есть сопротивление в крупных сосудах  $<60\%$  идентифицирует пациентов с неблагоприятным прогнозом после проведенной операции ЛЭЭ. Также оно обратно пропорционально коррелирует со степенью ремоделирования легочных сосудов. Предоперационное ЛСС  $>12,5$  единиц Вуда, как маркер микроваскулопатии, стало предиктором неблагоприятного прогноза пациентов с послеоперационной летальностью 10,1%.

Что касается отдаленных результатов после ЛЭЭ, частота резидуальной ЛГ после операции колеблется от 8,2% [276] до 41,9% [215]. По данным мета-анализа, резидуальная ЛГ встречается у 25–30% пациентов после ЛЭЭ [132]. Основной проблемой является то, что на сегодняшний день нет единого мнения об определении стойкой резидуальной ЛГ после ЛЭЭ, не установлены ее пороговые значения [64]. Кроме того, отсутствуют установленные временные рамки, в пределах которых необходимо оценивать остаточную ЛГ, в различных центрах оценка резидуальной ЛГ проводится в разные временные отрезки после операции (сразу в первые сутки после операции или через 3-6 месяцев), поэтому проведение прямых сравнительных исследований в этой области затруднены. В литературе использовались разные критерии для определения резидуальной ЛГ, в одних ориентировались только по уровню срДЛА [41, 88, 215], в то время как другие авторы использовали значения ЛСС [208, 283] или их комбинацию [53].

Этиология резидуальной ЛГ после ЛЭЭ многогранна и носит комплексный характер. Это могут быть сложности технического характера, неспособность в полной мере удалить фиброзный материал из легочного сосудистого русла, это

могут погрешности в назначении и использовании антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах. Также присоединение ремоделирования микрососудистого русла, которое обусловлено длительным течением ЛГ, тромбозами *in situ*, также вносят свой вклад в развитие резидуальной ЛГ. Нельзя также исключать так называемые социальные причины, это задержка диагностики ХТЭЛГ, несвоевременное направление в экспертные центры. Сообщалось о следующих предикторах остаточной ЛГ: высокое предоперационное ЛСС, когда наряду с проксимальным поражением есть вовлеченность дистального русла, а также определенные сопутствующие заболевания и состояния (спленэктомия, вентрикуло-предсердный шунт, центральные внутривенные катетеры, воспалительные заболевания кишечника, остеомиелит) [107].

Связь между резидуальной ЛГ и отдаленными послеоперационными исходами также является предметом дискуссий: проспективное исследование Кембриджской группы показало, что 5-летняя выживаемость не отличалась между пациентами с послеоперационным срДЛА <30 мм рт.ст. и теми, у кого значения срДЛА  $\geq$ 30 мм рт.ст. [88]. Тогда как в недавно опубликованной работе [154] авторы обнаружили сильную и клинически значимую связь между резидуальной ЛГ и долгосрочной выживаемостью после ЛЭЭ (ОР: 2,49; 95% ДИ: 1,60–3,87), а разница в абсолютной выживаемости между группами через 10 и 20 лет составила - 22% (95% ДИ: от -32% до -12%) и -32% (95% ДИ: от -47% до -18%) соответственно.

В нашей работе из 97 прооперированных пациентов у 31 зарегистрирована резидуальная ЛГ. Мы проводили оценку в среднем через 6 мес. после проведенного оперативного лечения и ориентировались на заключение российских экспертов, которые в качестве критериев резидуальной ЛГ после ЛЭЭ приняли срДЛА > 25 мм рт. ст., ДЗЛА <15 мм рт. ст. и ЛСС >4 единиц Вуда. Пациенты с резидуальной ХТЭЛГ в отличие от тех, у кого наблюдался полный регресс ЛГ не различались по полу, возрасту, по виду ЛАГ-специфической терапии в рамках предоперационной подготовки (отсутствие специфической терапии, стратегия моно- или комбинированной терапии). Также не было достоверных различий по времени от установления диагноза до проведения операции ЛЭЭ у пациентов без ЛГ и

резидуальных пациентов (13,6 [11,7;34,0] и 13,3 [6,3;38,1] мес. соответственно). Пациенты с отсутствием ЛГ после операции ЛЭЭ в дебюте заболевания аккуратнее принимали рекомендованную антикоагулянтную терапию, при чем чаще в виде НМГ, а также были с установленным кава-фильтром. Пациенты же с резидуальной ЛГ чаще имели ХБП, более высокие исходные значения ЛСС по КПОС (медиана ЛСС составила 1031 дин×сек/см<sup>-5</sup>), уровень гематокрита, а также расширенный корень аорты и ветви ЛА по данным ЭхоКГ. При анализе функционального и гемодинамического статуса достоверных различий между пациентами с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ не получено. Более высокий предоперационный ЛСС (>1000 дин×сек/см<sup>-5</sup>) является фактором развития резидуальной ЛГ после ЛЭЭ и коррелирует с периоперационной смертностью, связан с более тяжелым течением заболеванием, что также и объясняет расширенные ветви ЛА. Повышенный уровень гематокрита объясняется хронической гипоксией, в свою очередь он увеличивает вязкость крови и может влиять на ЛСС, формируя таким образом своеобразный порочный круг [221, 332].

Важной задачей данного исследования был анализ особенностей клинико-функционального и гемодинамического статуса пациентов с технически неоперабельной ХТЭЛГ в сравнении с группой ИЛГ. Все растущие данные свидетельствуют о том, что развитие ХТЭЛГ обусловлено не только хронической механической обструкцией тромботическими массами, но и выраженным ремоделированием и микроваскулопатией дистальных легочных артерий (0,1–0,5 мм) [236, 259, 331]. Естественная история острой ТЭЛА – это разрешение тромба с восстановлением нормального кровотока. Однако процесс разрешения тромба после перенесенной острой ТЭЛА неэффективен у пациентов с ХТЭЛГ и приводит к процессу реорганизации тромбоэмболического материала в стенке сосуда [112]. Также развивается эндотелиальная дисфункция, гипертрофия интимы-медиа с плексиформными поражениями артериол, которые при гистологическом анализе можно сравнить с изменениями, наблюдаемыми при сосудистых поражениях пациентов с ИЛГ [112].

Таким образом, патология дистальных легочных сосудов способствует не только прогрессии ХТЭЛГ, но и вполне может быть ответственна за резидуальную ЛГ примерно у 10% пациентов после ЛЭЭ, а также приводит к схожей симптоматике с пациентами с ИЛГ и затрудняет своевременное установление диагноза [246, 260]. Учитывая то, что дистальный тип поражения у пациентов с ХТЭЛГ гистологически схож с ИЛГ и часто приходится проводить дифференциальный диагноз между ИЛГ и ХТЭЛГ, мы провели сравнительный анализ этих двух форм прекапиллярной ЛГ.

В нашей работе при сравнительном анализе групп пациентов с ИЛГ и дистальной формой ХТЭЛГ последние характеризовались более старшим возрастом как на момент дебюта заболевания, так и на момент установления диагноза, более тяжелым ФК, с более низкой ДбМХ и высоким баллом одышки по Боргу. И соответственно у них чаще выявлялись признаки ХСН по большому кругу кровообращения. Традиционно среди пациентов в группе ИЛГ были преимущественно лица женского пола. Факторы риска, связанные с дебютом ХТЭЛГ, о которых сообщается в литературе, включают аспекты, связанные с острым эмболическим событием, наличием некоторых состояний, связанных с тромбофилией, и некоторыми сопутствующими патологическими состояниями [26, 29, 145, 197], такими как спленэктомия, онкологические заболевания, ХБП, нарушения ритма сердца в виде фибрилляции и трепетания предсердий, ГБ, ИБС в нашем исследовании чаще регистрировались у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с ИЛГ. Также у пациентов с ХТЭЛГ в сравнении с ИЛГ достоверно чаще встречались наследственные тромбофилии, АФС, тромбофлебит нижних конечностей, онкологические заболевания и спленэктомия в анамнезе. Ни у одного больного с ИЛГ в анамнезе не было имплантации кава-фильтра.

Первоначально ИЛГ описывалась как заболевание, возникающее в основном у молодых людей, преимущественно женщин [256]. Несколько экспериментальных моделей показали, как защитные, так и противоположные эффекты эстрогенов, предполагая их участие сложных механизмов в патогенезе ЛАГ. Фактически, метаболиты эстрогена, а также рецепторы и ферменты,

участвующие в сигнальных путях эстрогена и связанных с ними состояниях, таких как VMPR2 мутация способствует пенетрантности ЛАГ, особенно у женщин. И наоборот, у женщин функция ПЖ лучше, что означает лучший прогноз [143, 313]. Однако регистры из Европы и США показали, что ИЛГ в настоящее время все чаще диагностируется у более старших пациентов [121, 124, 181, 200]. В нашей работе пациенты с ИЛГ были моложе по сравнению с пациентами с ХТЭЛГ как на момент дебюта заболевания ( $34,9 \pm 14,1$  против  $52,4 \pm 14,4$  лет), так и на момент установления диагноза ( $38,6 \pm 13,3$  против  $55,3 \pm 14,6$  лет). Таким образом, наша когорта пациентов с ИЛГ была моложе по сравнению с пациентами с классической ИЛГ из регистра COMPERA (45 [32;60] лет) и тем более с пациентами из регистра ASPIRE (52 [38;64 года]).

При анализе факторов риска развития ЛГ и ассоциированных клинических состояний обнаружено, что дебют заболевания у пациенток с ИЛГ чаще был связан с беременностью. В международном регистре [286] у 151 из 2966 (5,1%) беременных женщин выявлена ЛГ. У 4,6% из них вновь установленная ИЛГ. В литературе беременность относят к вероятным факторам риска развития ЛГ, о которой свидетельствует ряд не противоречащих друг другу наблюдений [353]. У этих пациенток возможно была уже ЛГ с субклиническими проявлениями, а беременность только спровоцировала заболевание. В таких клинических ситуациях следует дифференцировать состояние с перипартальной кардиомиопатией, которая возникает в конце беременности или в первые месяцы после родов у ранее здоровых женщин и протекает с систолической дисфункцией ЛЖ и клиникой ХСН [61]. Тогда как при ИЛГ, которая дебютировала во время беременности и/или родов систолическая функция ЛЖ всегда будет сохранной. В нашей работе дебют симптомов у пациентов с ИЛГ чаще был связан с беременностью по сравнению с пациентками с ХТЭЛГ (17,8% против 6,3%,  $p=0,03893$ ).

В нашей работе пациенты с ИЛГ характеризовались более выраженными изменениями со стороны показателей центральной гемодинамики в виде более высоких значений ДДЛА, срДЛА, ЛСС и более низких значений  $SaO_2$ . ДЗЛА в среднем находилось в пределах нормальных значений у пациентов обеих групп,

однако у пациентов с ХТЭЛГ значения ДЗЛА были достоверно выше, что опять нас еще раз удостоверяет в тщательном исключении посткапиллярного компонента ЛГ у пациентов с ХТЭЛГ [362]. При анализе лабораторных показателей у наших больных с ХТЭЛГ выявлены достоверно более высокие значения показателей воспаления (фибриногена, СРБ, СОЭ), что еще раз подтверждает роль воспаления в патогенезе ХТЭЛГ. В международном регистре также наиболее отличительной особенностью ХТЭЛГ было наличие в анамнезе ВТЭ, о которых сообщалось у 80,2% пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с 7,0% пациентов с ИЛГ. При сравнении неоперабельной ХТЭЛГ с ИЛГ в качестве независимых факторов риска ХТЭЛГ был эпизод острой ВТЭ в анамнезе (ОШ = 27,69,  $p < 0,0001$ ) и возраст (ОШ за 10 лет = 1,38,  $p = 0,0185$ ). При меньшем количестве выявленных факторов риска неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ, как правило, менее отличимы от пациентов с ИЛГ, чем операбельные пациенты [186]. Таким образом, анамнез острой ВТЭ (ОШ = 52,51,  $p < 0,0001$ ) ассоциировался с ХТЭЛГ, тогда как СД (ОШ = 0,15,  $p = 0,0024$ ), женский пол (ОШ = 0,33,  $p = 0,0021$ ) и более высокие значения срДЛА (ОШ на 10 мм рт. ст. = 0,66,  $p = 0,0071$ ) были характеристиками ИЛГ. В работе 2014г. [327] в анализах крови отмечалось повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН $\gamma$ -индуцируемого белка 10, монокинов, индуцированных интерфероном- $\gamma$  у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола. При ХТЭЛГ, но не при ИЛГ, ИФН $\gamma$ -индуцируемый белок 10 отрицательно коррелировал с СИ, ТбМХ и диффузионной способностью легких по монооксиду углерода.

В общем анализе крови у пациентов с ИЛГ отмечались достоверно более высокие значения уровня гемоглобина, гематокрита, числа эритроцитов, что вероятно связано с более длительной хронической гипоксией у этих пациентов. В исследовании Brittain EL и соавт. [35] показано значительно более высокий уровень гемоглобина в группе пациентов с ЛАГ по сравнению со здоровыми добровольцами. Повышение уровня гемоглобина у пациентов с ЛАГ было связано с увеличением срДЛА, ЛСС и снижением СИ.

Наши данные во многом согласуются с данными международного регистра, где пациенты с ХТЭЛГ также были старше, чем пациенты с ИЛГ (65 лет против 59 лет). Соотношение женщин и мужчин составило 1,0 для ХТЭЛГ и 2,0 для ИЛГ. Функциональный статус также был более тяжелым у пациентов с ХТЭЛГ, несмотря на сопоставимые задержки в постановке диагноза.

Клинические признаки в дебюте заболевания аналогичны признакам пациентов, страдающих ИЛГ, они включают одышку, отеки, боли в грудной клетке, кашель и, согласуются с данными других работ [29, 112, 235]. Обмороки, головокружение, слабость/утомляемость обычно чаще встречаются у пациентов с ИЛГ, в то время как сердцебиение и особенно кровохарканье является наиболее распространенной жалобой при ХТЭЛГ из-за расширенных бронхиальных артерий, которые, в свою очередь, вызваны реперфузией ишемической области легких бронхиальным артериальным кровообращением [29, 160]. Доказано, что после окклюзии легочной артерии объем кровотока по бронхиальным артериям в легких может увеличиваться до 30% [213]. При физикальном осмотре наиболее частым признаком был акцент II тона над ЛА, систолический шум недостаточности трикуспидального клапана. По мере снижения функции ПЖ и появление признаков правожелудочковой ХСН выявлялась гепатомегалия, асцит, периферические отеки, причем чаще у пациентов с ХТЭЛГ [183]. Также при физикальном осмотре пациентов с ХТЭЛГ чаще выслушивались хрипы в легких по сравнению с пациентами с ИЛГ.

В ходе сравнительного анализа пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ и ИЛГ удалось разработать опросник. Клиническая картина несомненно схожа у пациентов ХТЭЛГ с дистальным поражением и пациентов с ИЛГ, однако по нашим данным все-таки есть различия, которые были перечислены ранее. На основании анализа клинической картины, данных физикального осмотра, сопутствующих заболеваний и данных инструментальных методов обследования, мы разработали скрининговый опросник для раннего выявления пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ. Оценка производилась как по сумме баллов, так и отдельно по всем разделам. Таким образом, был сделан вывод, что значение  $\geq 11$  является пороговым баллом,

при котором диагноз ЛГ высоковероятен и требует немедленного направления в экспертный центр.

В нашем исследовании срДЛА было выше у пациентов с ИЛГ, что согласуется с другими сообщениями, указывающими на то, что срДЛА ниже при ХТЭЛГ, чем при ЛАГ [29, 67], возможно, из-за ограниченной адаптации ПЖ при ХТЭЛГ [23], хотя ЛСС наоборот было выше у пациентов с ХТЭЛГ.

Интересно, что в недавно опубликованной работе 2023 г. [98] авторы оценивали давление наполнение ЛЖ у пациентов с ХТЭЛГ. И пациенты с повышенным давлением наполнения ЛЖ чаще имели коморбидность в виде ГБ, СД, фибрилляции предсердий, стеноза аортального клапана и митральной регургитации. Используя регрессионный анализ независимые детерминанты повышенного давления наполнения ЛЖ были определены как ГБ, фибрилляция предсердий, стеноз аортального клапана и митральная регургитация. В нашей же работе именно у пациентов с ХТЭЛГ увеличение ЛП и уплотнение аорты встречалось значимо чаще по данным рентгенографии органов грудной клетки. По данным ЭхоКГ среди пациентов с ХТЭЛГ чаще выявлялось нарушение диастолической функции ЛЖ, также отмечалось увеличение размера корня аорты, ЛП и КДР ЛЖ, гипертрофия стенки ЛЖ. Пациенты с ИЛГ и ХТЭЛГ характеризовались прекапиллярной формой ЛГ, с нормальным уровнем ДЗЛА, однако именно у пациентов с ХТЭЛГ ДЗЛА была выше (также, как и по данным КПОС), по сравнению с пациентами ИЛГ ( $9,3 \pm 2,4$  против  $8,4 \pm 1,8$  мм рт.ст.,  $p=0,004$ ). Поэтому в отношении пациентов с ХТЭЛГ всегда должна быть настороженность на предмет наличия посткапиллярного компонента, так как пациенты более старшего возраста, с большим количеством сопутствующих заболеваний. Согласно Евразийским рекомендациям по диагностике и лечению ХТЭЛГ [359] особенно в ходе подготовки к ЛЭЭ у пациентов старше 40 лет, одновременно с КПОС и АПГ показано выполнение селективной коронарной ангиографии при наличии факторов риска ИБС. Наверное, отчасти этим объясняется преимущественное назначение ЛАГ-специфической терапии в режиме монотерапии, для исключения развития осложнений, связанных с включением

посткапиллярного компонента. Впервые в обновленных рекомендациях Кельнского консенсуса от 2018 г., а далее уже в новых Европейских рекомендациях от 2023 г. сделан акцент на тактике ведения пациентов с ЛАГ, который можно применить и к пациентам с ХТЭЛГ. Так, пациентам с ЛАГ старшей возрастной группы с сердечно-легочными заболеваниями вне зависимости от риска, рекомендовано начинать с монотерапии, тогда как «классическим» пациентам (молодым, без значимых сердечно-легочных заболеваний) стратегия стартовой комбинированной терапии отводится на первое место. Таким образом, в когорте российских пациентов с ХТЭЛГ ведущая роль монотерапии можно объяснить старшим возрастом, достаточно большим количеством сопутствующих заболеваний, но также следует учитывать то, что у пациентов с ХТЭЛГ сохраняются сложности лекарственного обеспечения, по сравнению с пациентами с ИЛГ, у которых на территории РФ статус орфанного заболевания, что существенно облегчает процедуру получения ЛАГ-специфических препаратов.

В современных рекомендациях величина  $СИ \geq 2,5 \text{ л/мин} \cdot \text{м}^2$  рассматривается в качестве предиктора благоприятного течения заболевания. Известно, что пациенты с  $СИ < 2,5 \text{ л/мин} \cdot \text{м}^2$  на этапе верификации диагноза или в динамике на фоне терапии имеют худший прогноз [305]. Интересно, что согласно действующим рекомендациям значение срДЛА необходимо определять исходно, на этапе верификации диагноза, а в динамике значение срДЛА не фигурирует в шкалах стратификации риска, так как ДПП, но не в легочной артерии, влияет на исход.

ДТ6МХ и ФК исторически являются предикторами неблагоприятного прогноза, вследствие простоты оценки этих показателей они являются неотъемлемой частью динамического наблюдения пациентов с ЛГ. В нашей работе удалось подтвердить, что проведение Т6МХ всегда следует дополнять оценкой степени одышки по Боргу позволяет более полно оценить прогноз пациентов.

Вклад метода СВЭМ в диагностический алгоритм обследования пациентов с ХТЭЛГ по нашим данным является дискуссионным. Пациенты с ХТЭЛГ более старшего возраста, с коморбидностью, детренированные и самое главное

большинство из них находится в III-IV ФК, что делает проведение СВЭМ проблематичным. По нашим данным значимого различия в показателях СВЭМ у пациентов с ХТЭЛГ и ИЛГ выявлено не было, за исключением времени нагрузки и максимальной ЧСС на нагрузке, которые были больше у пациентов с ХТЭЛГ. Это объясняется более молодым возрастом и лучшим ФК у пациентов с ИЛГ.

Современное понимание ХТЭЛГ давно вышло за рамки просто хронической обструкции легочных сосудов тромботическими массами и возникающей в результате дисфункцией правого желудочка. Теперь оно подразумевает заболевание, при котором есть как проксимальное поражение легочных сосудов, так и микроваскулопатия, а также ремоделирование всего легочного сосудистого русла [163]. Степень поражения дистальных сосудов оказывает существенное влияние на тяжесть течения ХТЭЛГ, а также на послеоперационные исходы. Молекулярные процессы, лежащие в основе дистальной микроваскулопатии, до конца не изучены, но полученные на сегодняшний день сведения позволили понять потенциальные механизмы пользы медикаментозной терапии. Доказательства эффективности специфической терапии при ЛАГ в сочетании с исследованиями, показывающими гистопатологическое сходство между ХТЭЛГ и ЛАГ, послужили основанием для расширения использования этих препаратов для лечения ХТЭЛГ, как способа стабилизации гемодинамического состояния, что потенциально может улучшить выживаемость, связанную с оперативным лечением [60]. Как следствие, за последние несколько лет увеличилось назначение этих препаратов даже при операбельной ХТЭЛГ, пока первым и единственным препаратом, который одобрен официально для лечения неоперабельных и резидуальных пациентов с ХТЭЛГ на территории РФ является стимулятор рГЦ -риоцигуат, который активно стал использоваться с 2015 года. Согласно российским и евразийским рекомендациям риоцигуат является препаратом первой линии для лечения этой категории пациентов [334, 359]. Препаратом второй линии является ингаляционный илопрост, который в большинстве случаев используется для лечения среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, у пациентов в III–IV ФК. Остальные ЛАГ-специфические препараты,

такие как силденафил, бозентан и мацитентан, рекомендованы «off-label» в качестве препаратов третьей линии [334, 359, 360].

По данным различных исследований частота пациентов на ЛАГ-специфической терапии в рамках предоперационной подготовки колеблется от 19,3% [78] до 56,8% [62]. В регистре Великобритании [542] 9% пациентов получали ЛАГ-специфическую терапию перед операцией в период 2001–2002 гг. по сравнению с 65% в период 2003–2006 гг. Jensen KW и соавт. [148] сообщили об увеличении таких пациентов с 19,9 % в 2005 г. до 37 % в 2007г. Большое количество пациентов в работе Quadery SR и соавт. были также на предшествующей ЛАГ-специфической терапии перед ЛЭЭ (74%) [244]. В ретроспективном анализе 108 пациентов ЛАГ-специфическую терапию принимали 32,4% пациентов. Mayer E. и соавт. также отметили, что 27,7 % операбельных пациентов с ХТЭЛГ принимали как минимум один специфический препарат при постановке диагноза [208]. Доля пациентов, получавших специфическое лечение до ЛЭЭ в недавно представленных данных регистра ХТЭЛГ [114] была только 35,8%.

В нашем исследовании 47,4% операбельным пациентам с ХТЭЛГ назначалась ЛАГ-специфическая терапия в рамках предоперационной подготовки. В стратегии назначения ЛАГ-специфической терапии режим монотерапии был преобладающим (46,39%), наиболее часто назначаемым препаратом был силденафил (30,9%). Вторым препаратом по частоте назначения был риоцигуат - 20,6%. Комбинированная терапия назначалась редко-суммарно у 7,21% больных. В работе Castro MA и соавт. чаще всего пациенты (48,6%) получали монотерапию ИФДЭ-5 типа, в 11,4% случаев АЭР и 40% пациентов получали стартовую комбинированную терапию ИФДЭ-5 типа и АЭР, что было значительно больше, чем в нашей работе [43]. Что примечательно, в данном исследовании пациентов на риоцигуате нет, возможно это связано с тем, что ретроспективный анализ проводился с 2013 по 2017гг., когда риоцигуат только активно входил в клиническую практику.

Согласно результатам исследования от 2022 г. у операбельных пациентов в рамках предоперационной подготовки моно- и двойная ЛАГ-специфическая

терапия была назначена в 46% и 17% соответственно [165]. Эти пациенты были тяжелее по функциональному и гемодинамическому статусу, что также согласуется с другими работами [65]. В нашем исследовании операбельные пациенты, которым была назначена предшествующая специфическая терапия, были тяжелее по функциональному статусу, среди них чаще встречались пациенты с недостаточностью ТК 3-4 степени и выпотом в полости перикарда, чаще были признаки ХСН и потребность в петлевых диуретиках, они чаще предъявляли жалобы на кровохарканье, обмороки и отеки нижних конечностей. Но, в отличие от предыдущих работ, пациенты на предшествующей специфической терапии, и те, которым она не была назначена, не отличались по гемодинамическому статусу. Следует отметить то, что время с момента установления диагноза до проведения операции ЛЭЭ была больше у пациентов с предшествующей ЛАГ-специфической терапии и составила 16,1 [11,1;29,1] мес. против 11,9 [5,4;22,0] мес. у пациентов, которым не была назначена специфическая терапия. И действительно, в ранее опубликованном крупном ретроспективном исследовании использование ЛАГ-специфической терапии было связано со значительной задержкой направления на хирургическое лечение без каких-либо положительных результатов и составило 8,9 [4;13] против 4,4 [2,5;7] мес.,  $p < 0,01$  [148]. Такие же аналогичные результаты были описаны в проспективном международном регистре ХТЭЛГ [65].

Нами показано, что среди операбельных пациентов, которые принимали ЛАГ-специфическую терапию в рамках предоперационной подготовки, были в основном пациенты в III-IV ФК, декомпенсацией ХСН. К моменту проведения оперативного лечения увеличилось количество пациентов в I-II ФК с прохождением ДТ6МХ  $\geq 440$  м и достижением СИ  $\geq 2,5$  л/мин\*м<sup>2</sup>); к 6 мес. после ЛЭЭ 92% пациентов были без выпота в полости перикарда, а к 12 мес-100% пациентов; регрессировали отеки нижних конечностей, а к 6 мес. после ЛЭЭ пациентов с жалобами на кровохарканье и обмороки вовсе не было. Однако предоперационное назначение ЛАГ-специфической терапии никак не повлияло на выживаемость пациентов, также, как и в ранее выполненных работах [43]. Эти данные еще раз демонстрируют отсутствие доказательств, подтверждающих

необходимость в рутинном использовании специфической терапии до операции ЛЭЭ. Однако, отдельной категории пациентов с «высоким риском» может быть полезна специфическая терапия для улучшения легочной гемодинамики перед операцией, «Рисунок 4.1». Кроме того, у пациентов, у которых операция откладывается по различным техническим причинам, предварительное лечение может предотвратить клиническое ухудшение.

Согласно действующим рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ у пациентов с ЛАГ на первый план выходит стартовая комбинированная терапия, для монотерапии отводится второстепенная роль. В доступной литературе можно обнаружить лишь единичные пилотные работы, посвященные применению стартовой комбинированной терапии у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, не считая данные двух РКИ (MERIT-1, STREPН). Нет данных контролируемых исследований относительно эффективности и безопасности начальных схем комбинированной терапии по сравнению со стандартной монотерапией у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ.

Национальный центр хирургии в Великобритании [54], международный регистр [65, 235] и несколько национальных регистров ЛГ [13, 86, 222, 285] свидетельствуют о том, что специфическая терапия применяется преимущественно у неоперабельных пациентов в режиме монотерапии. Наиболее часто назначаемым препаратом являлся силденафил [45, 285]. В нашей работе суммарно 76,2% неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ получали ЛАГ-специфические препараты. Преимущественно это был режим монотерапии – 64,4%, представленный в основном силденафилом 42% и риоцигуатом 26,1%. В большинстве работ в палитре ЛАГ-специфических препаратов не фигурирует ингаляционный илопрост у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ (у нас пациенты в режиме монотерапии принимали 14,9% пациентов, а в стратегии комбинированной терапии это был самым часто назначаемым препаратом). Это связано с тем, что в зарубежную практику активно внедрены парентеральные простагоиды, которые используют преимущественно у тяжелых пациентов, тогда как в нашей стране они не зарегистрированы.

Часть пациентов с ХТЭЛГ были без ЛАГ-специфической терапии, в основном это были пациенты с сохранным функциональным статусом (ФК I), с наличием  $\geq 3$  факторов риска развития посткапиллярной ЛГ (ГБ, ИБС, ожирение, СД, фибрилляция предсердий) и в большинстве своем они принимали НМГ.

Лишь небольшая доля пациентов в нашем исследовании (11,8%) получала стартовую комбинированную терапию, чаще всего в режиме двойной. И наиболее часто назначаемыми комбинациями были силденафил с илопростом (58%), а на втором месте риоцигуат с илопростом (22%). Такое преобладание в терапии силденафила можно объяснить широким распространением доступных генерических форм. Назначение комбинированной терапии у пациентов с ХТЭЛГ дискуссионный вопрос, потому что большинство пациентов имеют различные сердечно-легочные заболевания. Пациенты из подгруппы комбинированной терапии исходно были тяжелее, преимущественно с III-IV ФК, с прохождением наименьшей ДТ6МХ.

Эффективность проводимой специфической терапии была определена как достижение четырех факторов улучшения (ФК I-II, СИ  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, снижение уровня NT-proBNP  $> 30\%$  и увеличение ДТ6МХ  $> 30$ м по сравнению с исходными значениями). Было выявлено, что отсутствие обеднения легочного рисунка по данным рентгенографии органов грудной клетки в 5,91 раза повышает шансы на хороший клинический ответ, отсутствие ХСН в 5,79 раза, а недостаточность легочного клапана 0-1 степени в 9,2 раза. То есть, чем раньше назначаются ЛАГ-специфические препараты до прогрессирования ЛГ и присоединения явлений правожелудочковой недостаточности, тем выше вероятность получения долгосрочного клинического ответа пациентов.

Отдельной задачей явилась оценка влияния медикаментозной терапии на прогноз больных с ХТЭЛГ в зависимости от статуса операбельности. Мы продемонстрировали, что выживаемость неоперабельных пациентов в эпоху ЛАГ-специфической терапии, выше, чем в исторических исследованиях, с 5-летней выживаемостью 91,1% и не отличается от пациентов, которым была выполнено хирургическое лечение. А операбельные пациенты с ХТЭЛГ, которым проводится

ЛЭЭ доказано, что имеют лучшие отдаленные прогнозы. Но даже по сравнению с относительно недавно проведенными исследованиями, показатели выживаемости в нашей работе у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ значительно отличаются. Так в работе Vonderman D. и соавт. [28] 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 88, 65 и 65% соответственно, хотя это были пациенты без коморбидности. При сопутствующих заболеваниях неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ имели худшую 1-, 3- и 5-летнюю выживаемость 74, 45 и 15%. Condliffe R. и соавт. продемонстрировали 1-, 3- и 5-летнюю выживаемость у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ 82, 70 и 55% соответственно [54]. Примерно такие же результаты выявлены по данным Испанского регистра (RENAP) (1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 92,6%, 80,7% и 64,9% соответственно) [77]. На контрасте, в одном из самых первых работ по изучению выживаемости у неоперабельных пациентов, не получавших специфическую терапию, показано, что 3-летняя выживаемость составляла всего 10% у пациентов со срДЛА > 30 мм рт.ст. [258]. Объяснить лучшую выживаемость неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ в нашей работе можно объяснить тем, что большинство пациентов (76,2%) принимали ЛАГ-специфическую терапию, из них 11,8% были на комбинированной терапии. Тогда как среди неоперабельных пациентов из Международного регистра это были 61%, кто принимал специфическую терапию, причем в основном это была терапия АЭР и ИФДЭ-5 типа, риоцигуат еще тогда активно не использовался в клинической практике.

Согласно имеющимся Европейским [93, 135] и Российским рекомендациям [334], пациентам с резидуальной ЛГ следует решать вопрос о возможностях альтернативных видов лечения после операции, таких как БАП ЛА и/или назначение ЛАГ-специфической терапии. В наше исследование не включались те пациенты, у которых была техническая возможность проведения БАП ЛА. 64,5% пациентов с резидуальной ЛГ исходно принимали ЛАГ-специфическую терапию. Большинство резидуальных пациентов с ХТЭЛГ (85%) были на монотерапии. В режиме монотерапии чаще всего назначался силденафил (42%), вторым по частоте назначения был риоцигуат (19%), в меньшей степени это был ингаляционный

илопрост (13%) и бозентан (3%); 10,0% пациентов с резидуальной ХТЭЛГ были на двойной терапии и только 5% на тройной.

В работе van Thor MSJ и соавт. из 183 неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ и резидуальной формой 45% получали монотерапию, а 55% стартовую комбинированную терапию [308]. Пациенты, получавшие комбинированную терапию, имели худшие исходные характеристики по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию, также, как и у пациентов в нашей работе. Расчетная 5-летняя выживаемость у van Thor MSJ при монотерапии составила 79%, для комбинированной терапии -70% ( $p=0,22$ ). Тогда как в нашей работе у неоперабельных пациентов на комбинированной терапии 5-летняя выживаемость составила 71,3% и была значимо ниже, чем у пациентов на монотерапии, у которых 5-летняя выживаемость составила 91,7%. Возможно это связано с тем, что в нашей работе пациенты на монотерапии были моложе  $54,7 \pm 14,0$  против  $65 \pm 16$  лет, в более сохранном функциональном статусе, чем пациенты в работе van Thor MSJ. Данные о долгосрочной выживаемости пациентов, получавших монотерапию в РКИ, скудны: в исследовании CHEST-2 [278] сообщается о выживаемости 97% при 1-летнем наблюдении, что сопоставимо с нашими данными. Большое когортное исследование в Великобритании [244], в котором 72% операбельных и 86% неоперабельных пациентов получали ЛАГ-специфическую терапию, преимущественно ИФДЭ-5 типа, показало 5-летнюю выживаемость 55 % и 60% соответственно. Регистры ХТЭЛГ в Испании и Швейцарии показали аналогичные результаты [77, 222].

В нашей работе методом однофакторной логистической регрессии, установлено, что женский пол ( $OR=2,8$ ; 95% ДИ 1,38-5,76;  $p=0,004$ ), наличие тромбов в правых камерах сердца ( $OR=10,7$ ; 95% ДИ 1,21-94,18;  $p=0,033$ ), уровень Д-димера более 0,5 мкг/мл ( $OR=2,5$ ; 95% ДИ 1,21-5,24;  $p=0,013$ ) у пациентов с ХТЭЛГ ассоциировались с неблагоприятным прогнозом. В нашей работе гемодинамические параметры не являлись предикторами, влияющими на прогноз, в отличие от других исследований, где значения срДЛА, ЛСС и ДПП коррелировали с выживаемостью [196, 214, 264].

Согласно рекомендациям, у стабильных пациентов с ХТЭЛГ рутинно клинические визиты должны проводиться каждые 3–6 месяцев [334, 359]. Однако во время пандемии большинство очных визитов были заменены телемедицинскими консультациями или телефонными звонками, тщательно взвешивалась необходимость очного обращения в медицинское учреждение, поскольку был высокий риск потенциального заражения COVID-19. Количество инвазивных процедур, в том числе КПОС, ограничивалось неотложными показаниями. Количество лабораторных анализов, проводимых во многих центрах в рамках амбулаторных визитов, также снизилось. В связи со сложной эпидемиологической ситуацией, связанной с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19), нами был разработан опросник, позволивший выделить тех пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, получавшим ЛАГ-специфическую терапию, которым необходимо очное обращение к врачу для решения вопроса о госпитализации. При помощи метода операционных характеристик (ROC-анализа) определен суммарный балл по выделенным признакам (см. Раздел «Материалы и методы»), равный 5 и более, позволяющий прогнозировать высокий риск смертности.

Заключительной задачей работы явилась оценка влияния перенесенной COVID-19 на клиническое течение ХТЭЛГ. На сегодняшний день имеющиеся данные о COVID-19 при ЛГ, в частности при ХТЭЛГ, ограничены. Более того, нет отдельных работ, посвященных влиянию COVID-19 на пациентов с ХТЭЛГ, которые включались в объединенные с ЛАГ группы. В нашем исследовании у 62 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в анамнезе была перенесенная доказанная новая коронавирусная инфекция. Госпитализация потребовалась 33 пациентам (53,2%). Эти результаты перекликаются с результатами, опубликованными Belge С. В. и Lee JD с соавт. в обоих исследованиях сообщили о показателях госпитализации 70% и 30% соответственно, но наряду с более высокой смертности, связанной с COVID-19, 19% и 12% соответственно, тогда как в нашей работе это было 0% [18, 195].

Преыдушие исследования установили, что пожилой возраст [95, 133] и мужской пол [330] более склонны к неблагоприятному исходу. Наши участники

были моложе,  $55,8 \pm 14,8$  лет в среднем, и в основном женщины (62%); это может оправдать наши выводы о том, что, более двух третей случаев имеют легкую и умеренную форму заболевания COVID-19.

Наши результаты подтверждают более ранние работы, предполагающие более легкое течение заболевания и благоприятные исходы у пациентов, принимающих ЛАГ-специфическую терапию и антикоагулянтную терапию [85, 111, 227, 271]. И действительно 92% пациентов принимали специфическую терапию для лечения ЛАГ, а антикоагулянты принимали все пациенты. АЭР, ИФДЭ-5 типа, риоцигуат и препараты, воздействующие на путь простаглицлина могут быть полезны при лечении COVID-19, поскольку во многих исследованиях сообщалось об их благотворном влиянии на легкие при ОРДС. Все эти препараты, применяемые в таргетной терапии ЛАГ, обладают доказанным противовоспалительным действием, снижают ДЛА, ремоделирование легочных сосудов. Кроме того, бозентан обладает противовирусными свойствами, а силденафил, как и эпопростенол, ингибирует апоптоз эпителиальных клеток легких [7, 92, 176, 272]. Но, с другой стороны, снижение ДЛА у пациентов с поражением легких и нарушенной легочной вентиляцией, и перфузией может привести к увеличению вентиляционно-перфузионного несоответствия и снижению оксигенации крови, что и было продемонстрировано в исследовании Cornet A. и соавт [55].

Нарушения лабораторных маркеров свертывания были отмечены на раннем этапе среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, при этом исследования демонстрировали связь между повышенным уровнем Д-димера и повышенным риском смертности [297]. В настоящее время остаётся не ясным, является ли COVID-19 непосредственной причиной коагулопатических нарушений или они возникают по мере прогрессирования инфекционного процесса. Было постулировано несколько патологических механизмов, объясняющих лабораторные отклонения и клинические тромботические ассоциации, которые в совокупности описываются как «коагулопатия, связанная с COVID-19» [140]. При COVID-19 продуцируются провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-

$1\beta$  и интерлейкин-6, стимулируют экспрессию тканевого тромбопластина на иммунных клетках и инициируют активацию системы свертывания, которые способствуют высокой частоте тромбоза *in situ* крупных и мелких кровеносных сосудов, как артериальных, так и венозных, в том числе на границе капилляров и альвеол, что может способствовать высокой частоте дыхательной недостаточности [1, 237].

Таким образом, отсутствие объективного ухудшения состояния у наших пациентов с ХТЭЛГ после перенесенной COVID-19, можно объяснить тем, что большинство из них принимали ЛАГ-специфические препараты и антикоагулянтную терапию. В поддержку данной гипотеза высказывались и другие авторы [85, 111, 227, 271, 273].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые в нашей стране представлен детальный анализ неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. Несмотря на то, что стандартом лечения является операция ЛЭЭ для пациентов с ХТЭЛГ, остается категория пациентов с дистальным поражением сосудистого русла, которым невозможно техническое выполнение оперативного лечения. Более того, проведение эндоваскулярного лечения также не всегда возможно. Единственной опцией остается таргетное лечение препаратами, одобренными для лечения пациентов с ЛАГ.

В результате проведенного исследования удалось подтвердить сложности диагностики ХТЭЛГ с установлением диагноза преимущественно в III–IV ФК у больных с явлениями ХСН. С другой стороны, ложный диагноз выявлялся у 11,2%, направленных с подозрением на ХТЭЛГ в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Длительное время ожидания пациентами операции ЛЭЭ, которое составляет в среднем 13,3 мес., у многих пациентов является одной из причин развития резидуальной ЛГ после ЛЭЭ.

Впервые в РФ проведен сравнительный анализ пациентов с резидуальной ЛГ после ЛЭЭ не только с пациентами с нормализацией ДЛА после хирургического лечения, но и также с пациентами с неоперабельной ХТЭЛГ. Согласно данным литературы данная когорта пациентов малоизучена. Пациенты, достигшие полного регресса ЛГ после операции ЛЭЭ исходно характеризовались высокой приверженностью к антикоагулянтной терапии, чаще в виде НМГ, а также были с установленным кава-фильтром. В результате сравнительного анализа категории пациентов с резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ с технически неоперабельными пациентами удалось показать совпадение по большинству характеристик. Единственное длительное жалоб на сердцебиение и отеки нижних конечностей была значимо больше у пациентов с резидуальной ХТЭЛГ при сопоставимой частоте симптомов как в дебюте, так и на момент установления диагноза. Данный факт еще раз подтверждает позднюю диагностику заболевания и направление в

экспертные центры по проблеме ЛГ, соответственно несвоевременное проведение операции ЛЭЭ приводит к выраженному ремоделированию легочных сосудов, что вносит вклад в развитие резидуальной ЛГ после оперативного лечения. При сравнении параметров инструментальных методов диагностики выявлено достоверно более высокие значения СДЛА по данным трансторакальной ЭхоКГ у резидуальных пациентов, также ширины правого корня легкого по данным рентгенографии органов грудной клетки. При анализе функционального и гемодинамического статуса достоверных различий между пациентами с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ не получено. Таким образом, ведение пациентов с резидуальной ЛГ может быть таким же, как и у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ.

Впервые в РФ проведен комплексный анализ неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ с пациентами ИЛГ. Учитывая то, что клиническое течение пациентов с дистальным поражением сосудистого русла и пациентов с ИЛГ не всегда отличается, важной задачей исследования было выявить те признаки, по которым на ранней стадии заболевания можно от дифференцировать эти два состояния, потому что тактика ведения разительно отличается. При сравнительном анализе неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ и пациентов с ИЛГ главными отличительными особенностями, которые помогут в ранней диагностике являются более старший возраст пациентов с ХТЭЛГ, преобладание мужчин, достоверно большая частота факторов риска и состояний, которые ассоциированы с более высоким риском развития ХТЭЛГ (наследственные тромбофилии, АФС, тромбоз нижних конечностей, онкологические заболевания и спленэктомия в анамнезе), также они чаще по сравнению с ИЛГ имеют сопутствующие заболевания в виде ХБП, нарушений ритма сердца по типу фибрилляции и трепетания предсердий, ГБ, ИБС. При анализе лабораторных показателей у больных с ХТЭЛГ выявлены достоверно более высокие значения уровня креатинина, мочевины, калия в пределах нормальных значений, более высокие значения фибриногена, Д-димера, СОЭ и СРБ, уровня NT-proBNP. Таким образом, при тщательном анализе анамнеза и сопутствующих заболеваний, сбора жалоб,

данных лабораторных исследований уже можно предположить с высокой вероятностью генез ЛГ у конкретного пациента. Разработан и валидирован скрининговый опросник, который может быть предложен для широкого применения в рутинной медицинской практике и рекомендован для скрининга больных с ХТЭЛГ и ИЛГ.

Вопрос о возможности назначения ПОАК у пациентов с ХТЭЛГ в нашей работе не был в полной мере раскрыт, но те пациенты, которые принимали ПОАК не продемонстрировали новых ВТЭ. Большие кровотечения у 3 пациентов реализовались на фоне приема варфарина, причем у двух пациентов на фоне целевого уровня МНО 2,5–3,5.

На основании результатов проведенного исследования можно сформулировать концепцию тактики ведения пациентов с ХТЭЛГ, который представлен на «Рисунке 4.1».



Примечание: \*- по данным эхокардиографии; #-достижение клинического ответа определялось при наличии следующих 4-х факторов: ФК I-II, прирост ДТБМХ >30 м, снижение уровня NT-proBNP > 30%, СИ ≥2,5 л/мин/м<sup>2</sup>

Рисунок 4.1 – Алгоритм лечения пациентов с ХТЭЛГ

Подходы к лечению ХТЭЛГ определяются в зависимости от операбельности пациента, функционального статуса, наличие признаков декомпенсации ХСН, числа факторов риска развития посткапиллярной ЛГ (ГБ, СД 2 типа, ИБС, ожирение, фибрилляция предсердий).

Комбинированная терапия представляется привлекательным подходом лечения пациентов с ХТЭЛГ, поскольку подразумевает использование лекарственных препаратов, одновременно воздействующих на несколько звеньев патогенеза, однако в настоящее время информации о возможности и целесообразности назначения комбинированной ЛАГ – специфической терапии у пациентов с ХТЭЛГ крайне мало. В нашем исследовании у технически неоперабельных пациентов показана эффективность стартовой комбинированной терапии у пациентов с ФК III-IV, СДЛА  $\geq 90$  мм рт.ст, недостаточностью ТК 3-4 степени, выпотом в полости перикарда, дилатацией НПВ (по данным ЭхоКГ), с  $<3$  факторами риска развития посткапиллярной ЛГ. К 6 мес. лечения удалось достичь достоверного увеличения SvO<sub>2</sub> и снижения как ЛСС, так и ОЛС; к 12 мес. наблюдения отмечалось достоверное уменьшение выраженности гипертрофии передней стенки ПЖ и улучшение SaO<sub>2</sub> по сравнению с исходными значениями. Эффективность ЛАГ-специфической монотерапии показана у пациентов с ХТЭЛГ в ФК II-III, СДЛА  $<90$  мм рт.ст. и недостаточностью ТК 2-3 степени по данным ЭхоКГ, с  $<3$  факторами риска развития посткапиллярной ЛГ. Выявлены предикторы долгосрочного клинического ответа на специфическую терапию у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ: отсутствие обеднения легочного рисунка по данным рентгенографии органов грудной клетки в 5,91 раза повышает шансы на хороший клинический ответ, отсутствие ХСН в 5,79 раза, а недостаточность легочного клапана O-I степени в 9,2 раза (по данным ЭхоКГ). Несомненно, данные результаты еще раз демонстрируют, что следует активно применять рутинные методы диагностики, в частности рентгенографию органов грудной клетки, которая позволяет выявить обеднение периферического рисунка за счет выраженного ремоделирования сосудов легочного русла, их сужение, перераспределение кровотока и «запустеванию» дистального русла.

Технически неоперабельным пациентам с  $\geq 3$  факторами риска развития посткапиллярной ЛГ, независимо от ФК следует назначить поддерживающую терапию в полном объеме, которая к 6 мес. приводит к достоверному улучшению параметров гемодинамики- снижению ДЛА, ЛСС и ОЛС, к 12 мес.- увеличению SvO<sub>2</sub>; к 6 и 12 мес. лечения - к достоверному приросту ДТ6МХ, уменьшению размеров ПЖ, снижению СДЛА и степени ТР по данным ЭхоКГ.

В нашем исследовании показана сопоставимая выживаемость операбельных и неоперабельных пациентов, что обусловлено внедрением в российскую клиническую практику современной ЛАГ-специфической терапии. Пациенты на комбинированной терапии имели худший отдаленный прогноз, что связано с исходно более тяжелым функциональным и гемодинамическим статусом. Предикторами неблагоприятного прогноза оказались следующие факторы: женский пол (ОР=2,8; 95% ДИ 1,38-5,76; p=0,004), наличие тромбов в правых камерах сердца (ОР=10,7; 95% ДИ 1,21-94,18; p=0,033), уровень Д-димера более 0,5 мкг/мл (ОР=2,5; 95% ДИ 1,21-5,24; p=0,013).

В работе приведено описание 2-х клинических случаев, представляющих интерес с точки зрения выработки стратегии лечения – пациента с «классической» неоперабельной ХТЭЛГ с успешным назначением последовательной комбинированной терапии и пациента с технически операбельной формой ХТЭЛГ с высоким риском оперативного лечения, у которого назначение специфической терапии позволило подготовить пациента к последующей ЛЭЭ.

Данная работа выполнялась в период бушующей пандемии новой коронавирусной инфекции. В разгаре пандемии было непонятно как COVID-19 может протекать у наших пациентов, насколько будет ухудшаться их состояние. Поэтому все пациенты строго соблюдали режим изоляции. Несмотря на то, что с пациентами был тесный контакт по телефону и интернету, нам было важно разработать стратегию, основанную на показателях, которые можно оценить дистанционно у пациентов, при которой риск очного обращения в медицинское учреждение был бы оправдан. В связи с этим была разработана прогностическая модель, основанная на анализе клинических симптомов по бальной системе от 0 до

10 баллов у пациентов с ХТЭЛГ, которая позволяет с высокой точностью прогнозировать высокий риск ухудшения состояния и необходимость немедленной госпитализации в условиях пандемии COVID-19.

Также в нашем исследовании было показано, что у пациентов после перенесенного COVID-19 по данным контрольного обследования не выявлено ухудшения, таким образом эскалация ЛАГ – специфической терапии не требовалась, новых ВТЭ не зарегистрировано. Летальных исходов не было. Но следует подчеркнуть, что большинство этих пациентов были на базовой ЛАГ – специфической терапии, и все они принимали антикоагулянтную терапия в терапевтических дозах.

Дальнейшие перспективы работы нам видятся во внедрении в клиническую практику разработанных подходов ранней диагностики ХТЭЛГ с целью своевременного установления операбельности. Изучение молекулярных процессов, лежащих в основе легочной васкулопатии, может способствовать разработке новых подходов к лечению данной категории пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. При установлении диагноза ХТЭЛГ у операбельных и неоперабельных пациентов имеются сопоставимые показатели клинико-функционального и гемодинамического статуса, достоверно не различается длительность периода от начала симптомов до диагностики заболевания. У операбельных больных достоверно чаще выявляются наследственные тромбофилии, прием комбинированных оральных контрацептивов и имплантированный кава-фильтр.

2. Показатели функционального и гемодинамического статуса в группах неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ достоверно не различаются. Пациенты с нормализацией давления в легочной артерии после ЛЭЭ по сравнению с группой резидуальной ХТЭЛГ характеризуются исходно достоверно более низким легочным сосудистым сопротивлением; менее выраженной дилатацией долевых ветвей легочной артерии по данным ЭхоКГ; большей частотой имплантации кава-фильтра в нижнюю полую вену и назначением низкомолекулярных гепаринов в дебюте заболевания.

3. В дебюте заболевания и на момент установления диагноза у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ при сравнении с группой ИЛГ отмечается более старший возраст с преобладанием мужчин с коморбидностью, имеются более выраженные функциональные и гемодинамические нарушения, что следует учитывать при дифференциально-диагностическом поиске.

4. Предоперационная специфическая терапия у 47,4% пациентов с технически операбельной ХТЭЛГ с ФК III-IV, декомпенсацией ХСН к 6 мес. позволяет достичь клинического улучшения с достижением сердечного индекса  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup> у большинства пациентов с последующим хирургическим лечением.

5. Пациенты с назначением стартовой комбинированной специфической терапии (11,8%) в сравнении с подгруппой монотерапии (64,4%) при установлении диагноза характеризуются более тяжелыми функциональными нарушениями, высокими значениями систолического давления в легочной артерии, наличием трикуспидальной недостаточности 3-4 степени, дилатацией нижней полой вены и

недостаточным ее коллабированием на вдохе, наличием выпота в полости перикарда при ЭхоКГ.

6. В результате ЛАГ-специфической монотерапии к 6 и 12 мес. у неоперабельных пациентов отмечается достоверное улучшение всего комплекса параметров функционального и гемодинамического статуса. При назначении ЛАГ-специфической комбинированной терапии к 6 мес. у неоперабельных пациентов выявляется достоверное снижение ЛСС и увеличение SvO<sub>2</sub>; к 12 мес. - уменьшение выраженности гипертрофии правого желудочка.

7. Выживаемость у неоперабельных пациентов ХТЭЛГ, получающих специфическую монотерапию или исключительно антикоагулянтную терапию, общая 5-летняя выживаемость составляет 91,7 и 91,8% соответственно; в группе комбинированной терапии - 71,3%, что обусловлено более тяжелым клинико-функциональным и гемодинамическим статусом пациентов при установлении диагноза.

8. Общая 5-летняя выживаемость у неоперабельных и операбельных пациентов с ХТЭЛГ составляет 91,1% и 94,4% соответственно ( $p=0,385$ ). Факторами риска неблагоприятного исхода у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ являются женский пол (ОШ=2,8 [1,38;5,76]),  $p=0,004$ , наличие тромбов в правых камерах сердца (ОШ=10,7 [1,21;94,18]),  $p=0,03$ , повышение Д-димера более 0,5 мкг/мл (ОШ=2,5 [1,21;5,24]),  $p=0,01$ ).

9. При 12-месячном наблюдении после перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ не отмечалось прогрессирования основного заболевания, новых эпизодов тромбоэмболии легочной артерии и летальных исходов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется внедрение в клиническую практику разработанного скринингового опросника, включающего разделы клинических симптомов, данных физикального осмотра и анамнестических сведений, наличие заболеваний, ассоциированных с ЛГ, инструментальных методов обследования; выявление среднего балла  $\geq 11$  позволяет идентифицировать группу пациентов с ХТЭЛГ и ИЛГ для своевременного направления в экспертный центр.

2. Для прогнозирования клинического ответа у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ при наличии  $< 3$  факторов риска посткапиллярной ЛГ рекомендуется использовать следующие предикторы: недостаточность легочного клапана 0-1 степени (ОШ=9,2; 95% ДИ: 0,65-129,4), отсутствие обеднения периферического сосудистого рисунка (ОШ=5,91; 95% ДИ: 0,77-44,7) и признаки ХСН (ОШ=5,79; 95% ДИ: 0,69-48,2) (чувствительностью 57,1% и специфичность 87,1%,  $p=0,001$ ), что указывает на необходимость раннего начала лечения.

3. У технически операбельных пациентов в ФК III-IV (ВОЗ), явлениями ХСН следует рассмотреть назначение специфической терапии сроком до 6 мес. с последующим решением вопроса о возможности хирургического лечения или эскалации ЛАГ-специфической терапии; у технически операбельных пациентов ФК I-II (ВОЗ), при отсутствии клинических признаков ХСН рекомендовано проведение ЛЭЭ без предшествующей ЛАГ-специфической терапии.

4. У технически неоперабельных пациентов с  $\geq 3$  факторами риска развития посткапиллярной ЛГ, в ФК I (ВОЗ) следует отложить назначение ЛАГ-специфической терапии; проведение монотерапии следует рассмотреть у пациентов с  $< 3$  факторами риска развития посткапиллярной ЛГ в ФК II-III (ВОЗ), СДЛА  $< 90$  мм рт.ст, недостаточностью трикуспидального клапана 2-3 степени; стартовой комбинированной терапии - при ФК III-IV (ВОЗ), СДЛА  $\geq 90$  мм рт.ст, недостаточностью трикуспидального клапана 3-4 степени, наличии выпота в полости перикарда, расширении нижней полой вены с недостаточным коллабированием на вдохе.

5. В выборе антикоагулянтной терапии операбельным пациентам с ХТЭЛГ предпочтительно назначение низкомолекулярных гепаринов наряду с установкой кава-фильтра с учётом возможности снижения риска резидуальной ЛГ после ЛЭЭ.
6. Рекомендуется внедрение в клиническую практику прогностической модели, разработанной в период пандемии новой коронавирусной инфекции, для выявления высокого риска смертности и необходимости немедленного обращения за медицинской помощью.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АВК – Антагонисты витамина К  
АФС – Антифосфолипидный синдром  
АЭР – Антагонисты рецепторов эндотелина  
БАП – Баллонная ангиопластика  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ВТЭ – Венозная тромбоэмболия  
ГБ – Гипертоническая болезнь  
ДДЛА – Диастолическое давление в легочной артерии  
ДЗЛА – Давление заклинивания легочной артерии  
ДИ – Доверительный интервал  
ДЛА – Давление в легочной артерии  
ДПП – Давление в правом предсердии  
ДТ6МХ – Дистанция в тесте с шестиминутной ходьбой  
ИЛ – Интерлейкин  
ИЛГ – Идиопатическая легочная гипертензия  
ИФДЭ-5 – Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа  
КПОС – Катетеризация правых отделов сердца  
КТ – Компьютерная томография  
ЛА – Легочная артерия  
ЛАГ – Легочная артериальная гипертензия  
ЛГ – Легочная гипертензия  
ЛЖ – Левый желудочек  
ЛП – Левое предсердие  
ЛСС – Легочное сосудистое сопротивление  
ЛЭЭ – Легочная тромбэндартерэктомия  
МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томография  
НМГ – Низкомолекулярные гепарины  
НПВ – Нижняя полая вена  
НЯ/СНЯ – Нежелательное явление/серьезное нежелательное явление  
ОЛС – Общее легочное сопротивление  
ОШ – Отношение шансов  
ОЭКТ – Однофотонная эмиссионная компьютерная томография  
ПЖ – Правый желудочек  
ПОАК – Прямые оральные антикоагулянты  
ПП – Правое предсердие  
ПТБ – Посттромботическая болезнь  
ПЦ – Простациклин

pГЦ – Растворимая гуанилатциклаза  
 РКИ – Рандомизированное контролируемое исследование  
 РФ – Российская Федерация  
 РЧА – Радиочастотная катетерная абляция  
 СВ – Сердечный выброс  
 СД – Сахарный диабет  
 СДЛА – Систолическое давление в легочной артерии  
 СИ – Сердечный индекс  
 СРБ – С-реактивный белок  
 срДЛА – Среднее давление в легочной артерии  
 ТК – Трикуспидальный клапан  
 ТМЖП – Толщина межжелудочковой перегородки  
 ТПСЖ – Толщина передней стенки правого желудочка  
 Т6МХ – Тест с шестиминутной ходьбой  
 ТЭЛА – Тромбоэмболия легочной артерии  
 ФК – Функциональный класс  
 ХБП – Хроническая болезнь почек  
 ХОБЛ – Хроническая обструктивная болезнь легких  
 ХСН – Хроническая сердечная недостаточность  
 ХТЭЛГ – Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия  
 цГМФ – Циклический гуанозинмонофосфат  
 ЧСС – Частота сердечных сокращений  
 ЭКГ – Электрокардиограмма  
 ЭхоКГ – Эхокардиография  
 BMPR-II (bone morphogenetic protein receptor II) – Рецептор костного морфогенетического белка II типа  
 BNP – Предсердный натрийуретический пептид  
 NO – Оксид азота  
 NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида  
 PaCO<sub>2</sub> – Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови  
 PaO<sub>2</sub> – Парциальное давление кислорода в артериальной крови  
 PETCO<sub>2</sub> – Парциальное давление углекислого газа в конце выдоха  
 SaO<sub>2</sub> – Насыщение кислородом крови  
 SPO<sub>2</sub> – Сатурация артериальной крови кислородом  
 SvO<sub>2</sub> – Сатурация кислорода в смешанной венозной крови  
 TAPSE – Систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана  
 VE/VCO<sub>2</sub> – Вентиляционный эквивалент по углекислому газу  
 VO<sub>2</sub> peak – Пиковое потребление кислорода

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ackermann, M. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol.383. – № 2. – P. 120-128.
2. Agnelli, G. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism / G. Agnelli, H.R.Buller, A. Cohen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368. – №8. – P. 699–708.
3. Alajaji, W. Digoxin therapy for cor pulmonale: A systematic review / W. Alajaji, A. Baydoun, S.G. Al-Kindi [et al.] // *Int J Cardiol.* -2016. – Vol. 223. – P. 320-324.
4. Alias, S. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension / S. Alias, B. Redwan, A. Panzenböck [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014. – Vol.34. – №4. – P. 810–819.
5. Allen, L. A. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program / L.A. Allen, G.M. Felker, S. Pocock [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2009. – Vol.11. – № 2. – P. 170–7.
6. Amsallem, M. Impact of the Initiation of Balloon Pulmonary Angioplasty Program on Referral of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension to Surgery / M. Amsallem, J. Guihaire, J. Arthur Ataam [et al.] // *Heart Lung Transpl.* – 2018. – Vol.37. – №9.– P. 1102–1110.
7. Araz, O. Current pharmacological approach to ARDS: The place of Bosentan / O. Araz // *Eurasia J. Med.* – 2020. – Vol.52. – № 1. – P. 81–85.
8. Ascha, M. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension / M. Ascha, R.D. Renapurkar, A.R. Tonelli // *Ann Thorac Med.* – 2017. – Vol. 12. – № 2.– P. 61-73.
9. Auger, W. R. Pulmonary flow murmurs: a distinctive physical sign found in chronic pulmonary thromboembolic disease / W.R. Auger, K.M. Moser // *Clin. Res.* — 1989. — Vol.37. — P. 145A.

10. Azarian, R. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism / R. Azarian, M. Wartski, M.A. Colligon [et al.] // *J Nucl Med.* – 1997. – Vol.38. – № 6. – P. 980-983.
11. Badagliacca, R. The paradox of pulmonary arterial hypertension in Italy in the COVID-19 era: is risk of disease progression around the corner? / R. Badagliacca, S. Papa, M. D'Alto [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol.64. – №4. – P.2102276.
12. Banks, D. A. Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / D.A. Banks, G.V. Pretorius, K.M. Kerr [et al.] // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2014. – Vol.18. – № 4. – P. 319–330.
13. Baptista, R. Pulmonary hypertension in Portugal: first data from a nationwide registry / R. Baptista, J. Meireles, A. Agapito, [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2013. – Vol. 2013 – P.1-8.
14. Barco, S. Sex-specific differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results from the European CTEPH registry / S. Barco, F.A. Klok, S.V. Konstantinides [et al.] // *JThromb Haemost.* – 2020. – Vol.18 – № 18. – P. 151–61.
15. Bauer, M. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension / M. Bauer, H. Wilkens, F. Langer [et al.] // *Circulation.* – 2002. - № 105. – P. 1034-6.
16. Bauersachs, R. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism / R. Bauersachs, S.D. Berkowitz, B.Brenner [et al.] // *N Engl J Med.* – 2010. - № 363. – P. 2499–510.
17. Bazmpani, M.A. Epidemiology and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: experience from two expert centers / M.A. Bazmpani, A. Arvanitaki, M. Toumpourleka [et al.] // *Hellenic J Cardiol.* – 2018. – Vol.59. – № 1. – P. 16-23.
18. Belge, C. COVID-19 in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a reference centre survey / C. Belge, R. Quarck, L. Godinas [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2020. – Vol.6. – №4. – P. 00520-2020.
19. Benza, R. L. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in

pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry / R.L. Benza, D.P. Miller, R.J. Barst [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 142. – №2. – P. 448-456.

20. Benza, R. L. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension / R.L. Benza, M.K. Kanwar, Amresh Raina [et al.] // *CHEST*. – 2021. – Vol.159. – №1. – P. 337-346.

21. Benza, R. L. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies / R.L. Benza, M. Gomberg-Maitland, C.G. Elliott [et al.] // *Chest*. – 2019. – Vol.156. – №2. – P. 323–37.

22. Benza, R. L. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) / R.L. Benza, D.P. Miller, M. Gomberg-Maitland [et al.] // *Circulation*. – 2010. - Vol. 122. – №2. – P. 164-72.

23. Benza, R. L. REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat / R.L. Benza, H.W. Farber, A. Frost [et al.] // *J Heart Lung Transplant*. – 2018. – Vol.37. – № 7. – P. 836–43.

24. Benza, R. L. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension / R.L. Benza, M. Gomberg-Maitland, D.P. Miller [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol.141. – № 2. – P. 354–62.

25. Blauwet, L. A. Surgical pathology of pulmonary thromboendarterectomy: a study of 54 cases from 1990 to 2001 / L.A. Blauwet, W.D. Edwards, H.D. Tazelaar [et al.] // *Hum Pathol*. – 2003. – Vol.34. – № 12. – P. 1290–1298.

26. Bonderman, D. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / D. Bonderman, P.L. Turecek, J. Jakowitsch [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2003. – Vol.90. – № 3. – P. 372-6.

27. Bonderman, D. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / D. Bonderman, J. Jakowitsch, C. Adlbrecht [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2005. – Vol.93. – № 3. – P. 512–516.

28. Bonderman, D. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension / D. Bonderman, N. Skoro-Sajer, J. Jakowitsch [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol.115. – № 16. – P. 2153–2158.
29. Bonderman, D. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension / D. Bonderman, H. Wilkens, S. Wakounig [et al.] // *Eur Respir J*. – 2009. – Vol. 33.– №2. – P. 325–331.
30. Bonderman, D. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / D. Bonderman, J. Jakowitsch, B. Redwan [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2008. – Vol.28. – № 4. – P. 678–684.
31. Boon, G. J. A. M. Identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension on CTPAs performed for diagnosing acute pulmonary embolism depending on level of expertise / G.J.A.M. Boon, M. J. Pushpa, G.M.C.Groot [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2021. - № 93. – P. 64–70.
32. Boon, G. J. A. M. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study / G.J.A.M. Boon, Y.M. Ende-Verhaar, R. Bavalia [et al.] // *Thorax*. – 2021. – Vol.76. – № 10. – P. 1002-1009.
33. Braekkan, S. K. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway / S.K. Braekkan, E.B. Mathiesen, I. Njølstad [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2010. –Vol. 8.– №1. – P. 157-62.
34. Bresser, P. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension / P.F. Fedullo, W.R. Auger, R.N. Channick [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2004. - Vol. 23. – № 24. – P. 595-600.
35. Brittain, E. L. Elevation of plasma cell-free hemoglobin in pulmonary arterial hypertension / E.L. Brittain, D.R. Janz, E.D. Austin [et al.] // *Chest*. – 2014. – Vol.146. – № 6. – P. 1478-1485.
36. Brugada, J. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Brugada, D.G. Katritsis, E. Arbelo [et al.] // *Eur Heart J*. – 2020. – Vol.41. – № 5. – P. 655-720.

37. Büller, H. R. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism / H.R. Büller, H. Décousus, M.A.Grosso [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369. – № 15. – P. 1406–1415.
38. Büller, H.R. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism / H.R. Büller, M.H. Prins, A.W.A. Lensin [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol.366. – № 14. – P. 1287–97.
39. Bunclark, K. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension / K. Bunclark, M. Newnham, Y-D. Chiu [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2020. – Vol.18. – № 1. – P. 114–122.
40. Cabrol, S. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension / S. Cabrol, R. Souza, X. Jais [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2007. – Vol. 26. – № 4. – P. 357-62.
41. Cannon, J. E. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort / J.E. Cannon, L. Su, D.G. Kiely [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol.133. – № 18. – P. 1761–71.
42. Castiglione, L. Pulmonary Hypertension and COVID-19 / L. Castiglione, M. Droppa // *Hamostaseologie.* – 2021. – Vol. 42. – № 4. – P. 230-238.
43. Castro, M.A. Use of medical therapies before pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients with severe hemodynamic impairment / M.A. Castro, B. Piloto, C.J.C. dos Santos Fernandes [et al.] // *PLoS ONE.* – 2020. – Vol.15. – № 5. - e0233063.
44. Chakinala, M. M. Impact of declining renal function on outcomes in pulmonary arterial hypertension: A REVEAL registry analysis / M.M. Chakinala, D.W. Coyne, R.L. Benza [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2018. – Vol.37. – №6. – P. 696–705.
45. Charalampopoulos, A. Exercise physiological responses to drug treatments in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / A. Charalampopoulos, J.S. Gibbs, R.J. Davies [et al.] // *Appl Physiol (1985).* – 2016. – Vol.121. – № 3. – P. 623-8.
46. Chaumais, M. C. Clinical pharmacology of endothelin receptor antagonists used in the treatment of pulmonary arterial hypertension / M.C. Chaumais, C. Guignabert, L.

- Savale [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2015. - Vol.15. –№ 1. – P. 13-26.
47. Chazova, I. Y. Clinical and Instrumental Characteristics of Newly Diagnosed Patients with Various Forms of Pulmonary Hypertension according to the Russian National Registry / I.Y. Chazova, T. V. Martynyuk, Z. Valieva [et al.] // *BioMed Research International*. – 2020. – Vol.2020.- Article ID .6836973. – P.12.
48. Chen, W. Anatomical and pathological observation and analysis of SARS and COVID-19: microthrombosis is the main cause of death / W. Chen, J.Y. Pan // *BiolProc Online*. – 2021. – Vol.23. – № 1. – P. 4.
49. Chen, Z. Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene / Z. Chen, T. Nakajima, N. Tanabe [et al.] // *Hum Genet*. – 2010. - Vol.128. – № 4. – P. 443–452.
50. Chibana, H. Pulmonary artery dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / H. Chibana, N. Tahara, N. Itaya, et al. // *Int J Cardiol Heart Vasc*. – 2017. - № 17. – P. 30-32.
51. Clark, D.M. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation / D.M. Clark, V.J. Plumb, A.E. Epstein, G.N. Kay // *Am Coll Cardiol*. – 1997. - Vol. 30. – № 4. – P. 1039–45.
52. Cohen, H. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS trial): a randomized, controlled, open-label, non-inferiority trial / H. Cohen, B.J. Hunt, M. Efthymiou, D.R. Arachchillage, I.J. Mackie, S. Clawson, Y. Sylvestre [et al.] // *Lancet Haematol*. – 2016. - № 3. – P.426–436.
53. Condliffe, R. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension / R. Condliffe, D.G. Kiely, J.S. Gibbs [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2008. - № 177. – P. 1122–27.
54. Condliffe, R. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / R. Condliffe, D.G. Kiely, J.S. Gibbs [et al.] // *Eur Respir J*. – 2009. – Vol.33. – №2. – P. 332–338.
55. Cornet, A.D. Sildenafil attenuates pulmonary arterial pressure but does not improve

- oxygenation during ARDS / A.D. Cornet, J.J. Hofstra, E.L. Swart, A.R. Girbes, N.P. Juffermans // *Intensive care Med.* – 2010. – Vol.36. – № 5. – P. 758–764.
56. Corsico, A. G. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy / A.G. Corsico, A.M. D'Armini, I. Cerveri [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. - № 178. – P. 419–424.
57. Cosmi, B. The influence of factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation on the presence of residual vein obstruction after idiopathic deep-vein thrombosis of the lower limbs / B. Cosmi, C. Legnani, V. Pengo [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2013. - Vol.109. –№ 3. – P. 510–516.
58. Coz Yataco, A. Hospital and intensive care unit management of patients with decompensated pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure / A. Coz Yataco, M. Aguinaga Meza, K.P. Buch, M.A. Disselkamp // *Heart Fail Rev.* – 2016. – № 21. – P. 323–346.
59. D'Armini, A. M. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension / A.M. D'Armini, M. Morsolini, G. Mattiucci [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2014. - № 148. – P. 1005–1011.
60. Dartevelle, P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension / P. Dartevelle, E. Fadel, S. Mussot [et al.] // *Eur Respir J.* – 2004. – Vol. 23. – №4– P. 637-48.
61. Davis, M.B. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review / M.B. Davis, Z. Arany, D.M. McNamara [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75. –№2. – P. 207–221.
62. de Perrot, M. Canadian CTEPH Working Group. Pulmonary endarterectomy in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the Toronto experience / M. de Perrot, K. McRae, L. Donahoe [et al.] // *Ann Cardiothorac Surg.* – 2022. – Vol.11. – № 2. – P. 133-142.
63. de Perrot, M. Evaluation and management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension - consensus statement from the ISHLT / M. de Perrot, D. Gopalan, D. Jenkins [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2021. – Vol. 40.– №11. – P. 1301-1326.
64. Delcroix, M. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension

/ M. Delcroix, A. Torbicki, D. Gopalan [et al.] // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol.57. – № 6. – P.2002828.

65. Delcroix, M. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry / M. Delcroix, I. Lang, J. Pepke-Zaba [et al.] // *Circulation.* – 2016. - № 133. – P. 859–871.

66. Delcroix, M. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients / M. Delcroix, G. Staehler, H. Gall [et al.] // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol.52. – №5. – P.1800248.

67. Delcroix, M. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / M. Delcroix, A. Vonk Noordegraaf, E. Fadel [et al.] // *Eur Respir J.* – 2013. –Vol.41. – №1. – P. 224-32.

68. Demerouti, E. Epidemiology and Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Greece. Real-World Data from the Hellenic Pulmonary Hypertension Registry (HOPE) / E. Demerouti, P. Karyofyllis, V. Voudris [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol.10. –№ 19. – P. 4547.

69. Denas, G. Antiphospholipid syndrome and the heart: a case series and literature review / G. Denas, S.P. Jose, A. Bracco, G. Zoppellaro, V. Pengo // *Autoimmun Rev.* – 2015. – Vol.14. –№ 3. – P. 214–222.

70. Deng, L. Characteristics and long-term survival of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in China / L. Deng,R. Quan, Y. Yang [et al.] // *Respirology.* – 2020. - № 26. – P.196–203.

71. Dorfmuller, P. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature / P. Dorfmuller, S. Günther, M.R. Ghigna, et al. // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol.44. – №5. – P. 1275-1288.

72. Egermayer, P. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis / P. Egermayer, A.J. Peacock // *Eur Respir J.* – 2000. – Vol.15. – №3. – P. 440–448

73. Elbers, L. P. B. Gerdes Thyroid disorders and hemostasis Semin / L.P.B. Elbers, A. Squizzato, V.E.A. Gerdes // *Thromb. Hemost.* – 2018. – Vol.44. – № 7. – P. 676-682.

74. Ende-Verhaar, Y. M. 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 / Y.M. Ende-Verhaar, L.J. Meijboom, L.J.M. Kroft [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2019. – Vol.38. – №7. – P. 731-738.

75. Ende-Verhaar, Y. M. Sensitivity of a Simple Noninvasive Screening Algorithm for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Acute Pulmonary Embolism / Y.M. Ende-Verhaar, D. Ruigrok, H.J. Bogaard [et al.] // *TH Open.* – 2018. - № 2. – P. 89-95.

76. Ende-Verhaar, Y.M. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature / Y.M. Ende-Verhaar, S.C. Cannegieter, A. Vonk Noordegraaf [et al.] // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol. 49. – №2. - 1601792.

77. Escribano-Subías, P. Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From expert centers to a nationwide perspective / P. Escribano-Subías, R. Del Pozo, A. Román-Broto [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. - № 203. – P. 938–944.

78. Faccioli, E. Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review of the Most Updated Literature / E. Faccioli, V. Verzeletti, M. Perazzolo Marra [et al.] // *Clin. Med.* – 2022. – Vol.11. – № 23. – P. 6976.

79. Farber, H. W. Riociguat in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): evaluation of abbreviated versions of the ESC/ERS risk assessment tool in CHEST-2 / H.W. Farber, M. Humbert, M.M. Hoeper [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. - № 197. – A3787.

80. Farmakis, I. T. Incidence and outcomes of COVID-19 in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Data from the Hellenic pulmOnary hyPertension rEgistry (HOPE) / I.T. Farmakis, P. Karyofyllis, F. Frantzeskaki [et al.] // *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese.* – 2022. - № 64. – P. 93–6.

81. Farmakis, I. T. Management of COVID-19 in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension / I.T. Farmakis, G. Giannakoulas // *Heart Fail Clin.* – 2023. – Vol.19. – №

1. – P. 107-114.
82. Fazili, M. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome with venous thromboembolism: impact of the European Medicines Agency guidance / M. Fazili, S.M. Stevens, S.C. Woller // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2019. – Vol.4. – № 1. – P. 9–12.
83. Fedullo, P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension / P. Fedullo, K.M. Kerr, N.H. Kim [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2011. — Vol.183. – №12. — P.1605–1613.
84. Feng, Y. X. BMPR2 germline mutation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / Y.X. Feng, D. Liu, M.L. Sun [et al.] // *Lung.* – 2014. – Vol.192. – № 4. – P. 625–627.
85. Fernandes, T.M. Letter to the Editor regarding “Could pulmonary arterial hypertension patients be at lower risk from severe COVID-19?” / T.M. Fernandes, D.G. Papamatheakis, D.S. Poch, N.H. Kim // *Pulmon Circ.* – 2020. – Vol.10. – № 3. – P.1–2.
86. Fischler, M. Pulmonary hypertension in Switzerland: treatment and clinical course / M. Fischler, R. Speich, L. Dorschner [et al.] // *Swiss Med Wkly.* – 2008. – Vol.138. – № 2526. – P. 371–378.
87. Franco-Moreno, A. Acute phase characteristics and long-term complications of pulmonary embolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohort: a large single-centre study / A. Franco-Moreno, D. Brown-Lavalle, M. Campos-Arenas [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2023. – Vol.23. – P.25.
88. Freed, D.H. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension / D.H. Freed, B.M. Thomson, M. Berman [et al.] // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2011. – Vol.141. – № 2. – P. 383–387.
89. Frey, M. K. Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis / M.K. Frey, S. Alias, M.P. Winter [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2014. - Vol. 3.- №1. - e000772.
90. Fukuda, K. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017) / K. Fukuda, H. Date, S. Doi [et al.] // *Circ J.* — 2019. — Vol.83. — №4. — P.842-945.
91. Fukui, S. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary

- angioplasty / S. Fukui, T. Ogo, Y. Morita [et al.] // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol. 43. – №5. – P. 1394–1402.
92. Funke, C. Antiviral effect of Bosentan and Valsartan during coxsackievirus B3 infection of human endothelial cells / C. Funke, M. Farr, B. Werner [et al.] // *Gen. Virol.* – 2010. – Vol.91. – № 8. – P. 1959–1970.
93. Galiè, N. ESC Scientific Document Group. 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) / N. Galiè, M. Humbert, J.L. Vachiery [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol.37. – № 1. – P. 67–119.
94. Gall, H. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan / H. Gall, M.M. Hoeper, M.J. Richter [et al.] // *Eur Respir Rev.* – 2017. – Vol.26. – № 143. – P. 160121.
95. Gallo Marin, B. Predictors of COVID-19 severity: a literature review / B. Gallo Marin, G. Aghagoli, K. Lavine [et al.] // *Rev Med Virol.* – 2021. – Vol.31. – № 1. – P. 1–10.
96. Garcia, D. Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review / D. Garcia, E.A. Akl, R. Carr, C. Kearon // *Blood.* – 2013. – Vol.122. – № 5. – P. 817–824.
97. Garg, U. C. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells / U.C. Garg, A. Hassid // *J Clin Invest.* – 1989. – Vol.83. – № 5. – P. 1774–7.
98. Gerges, C. Left Ventricular Filling Pressure in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / C. Gerges, A. Pistritto, M. Gerges [et al.] // *Am Coll Cardiol.* – 2023. – Vol.81. – № 7. – P. 653–664.
99. Ghofrani, H. A. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase

- 2, randomised, doubleblind, placebo-controlled study / H.A. Ghofrani, G. Simonneau, A.M. D'Armini [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2017. – Vol.5. – № 10. – P. 785-94.
100. Ghofrani, H. A. Riociguat for chronic Thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: A phase II study / H.A. Ghofrani, M.M. Hoeper, M. Halank [et al.] // *Eur Respir J.* – 2010. - Vol. 36. – №4. – P. 792–799.
101. Ghofrani, H. A. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / H.A. Ghofrani, A.M. D'Armini, F. Grimminger [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol.369. – № 4. – P. 319–329.
102. Ghofrani, H. A. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension / H.A. Ghofrani, R.T. Schermuly, F. Rose [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2003. – Vol.167. – № 8. – P. 1139–1141.
103. Ghofrani, H.A. Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Final safety data from the EXPERT registry / H.A. Ghofrani, M.A. Gomez Sanchez, M. Humbert [et al.] // *Respir Med.* – 2021. - Vol. 178. – P. 106220.
104. Gill, J.C. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease / J.C. Gill, J. Endres-Brooks, P.J. Bauer [et al.] // *Blood.* – 1987. – Vol.69. – № 6. – P. 1691–5.
105. Godinas, L. Dead-space ventilation is linked to exercise capacity and survival in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension / L. Godinas, C. Sattler, E.M. Lau [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2017. – Vol.36. – №11. – P. 1234-1242.
106. Godinas, L. PH CARE COVID survey: an international patient survey on the care for pulmonary hypertension patients during the early phase of the COVID-19 pandemic / L. Godinas, K. Iyer, G. Meszaros [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2021. – Vol.16. – № 1. – P. 196.
107. Godinas, L. Residual pulmonary hypertension after pulmonary thromboendarterectomy: incidence, pathogenesis and therapeutic options / L. Godinas, T. Verbelen, M. Delcroix // *Ann Cardiothorac Surg.* – 2022. – Vol.11. – № 2. – P. 163-165.
108. Gong, J. N. Serum bilirubin and 6-min walk distance as prognostic predictors for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a prospective cohort study

/ J.N. Gong, Z.G. Zhai, Y.H. Yang [et al.] // Chin Med J. – 2015. – Vol.128. – № 23. – P. 3125–31.

109. Grapsa, J. The association of clinical outcome with right atrial and ventricular remodelling in patients with pulmonary arterial hypertension: Study with real-time three-dimensional echocardiography / J. Grapsa, J.S. Gibbs, I.Z. Cabrita [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2012. – Vol.13. – № 8. – P. 666–72.

110. Gu, S. Comparison of gene expression profiles and related pathways in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / S. Gu, P. Su, J. Yan [et al.] // Int J Mol Med. – 2014. – Vol.33. – № 2. – P. 277–300.

111. Guan, W. J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.] // New Engl J Med. – 2020. – Vol.382. – №18. – P. 1708–1720.

112. Guerin, L. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism / L. Guerin, F. Couturaud, F. Parent [et al.] // Thromb Haemost. – 2014. – Vol.112. – № 3. - P. 598–605.

113. Guignabert, C. New molecular targets of pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: importance of endothelial communication / C. Guignabert, L. Tu, B. Girerd [et al.] // Chest. – 2015. – Vol.147. –№ 2. – P. 529-37.

114. Guth, S. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry / S. Guth, A.M. D'Armini, M. Delcroix [et al.] // ERJ Open Res. – 2021. – Vol.7. – №3. – P. 00850-2020.

115. Haberecker, M. Autopsy-based pulmonary and vascular pathology: pulmonary endotheliitis and multi-organ involvement in COVID-19 associated deaths / M. Haberecker, E.I. Schwarz, P. Steiger [et al.] // Respiration. – 2022. –Vol.101. – № 2. – P. 155–65.

116. Halank, M. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a phase II long-term extension study / M. Halank, M.M. Hoeper, H.A. Ghofrani [et al.] // Respir Med. – 2017. – Vol. 128. – P. 50–56.

117. Hassoun, P. M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling / P.M. Hassoun, L. Mouthon, J.A. Barbera [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol.54. – № 1. – P. 10-19.
118. Hayashi, H. Comparison of efficacy and safety between direct oral anticoagulants and warfarin in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension / H. Hayashi, A. Tsuji, J. Ueda [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol.138. – Suppl.1. – A15733.
119. Henkens, I. R. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension / I.R. Henkens, T. Hazenoot, A. Boonstra, M.V. Huisman, A. Vonk-Noordegraaf // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 41. – №4 – P. 872–878.
120. Hobohm, L. Trends and Risk Factors of In-Hospital Mortality of Patients with COVID-19 in Germany: Results of a Large Nationwide Inpatient Sample / L. Hobohm, I. Sagoschen, S. Barco [et al.] // *Viruses.* – 2022. – Vol.14. – № 2. – P. 275.
121. Hoeper, M.M. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry / M.M. Hoeper, D. Huscher, H.A. Ghofrani [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol.168. – № 2. - P. 871-880.
122. Hoeper, M. M. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany / M.M. Hoeper, D. Huscher, D. Pittrow // *Int J Cardiol.* – 2016. - № 203. – P. 612-3.
123. Hoeper, M. M. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension / M.M. Hoeper, D. Pittrow, C. Opitz [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2018. – Vol.51. – № 3. – P.1702606.
124. Hoeper, M.M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry / M.M. Hoeper, C. Pausch, E. Grünig [et al.] // *Heart Lung Transplant.* – 2020. – Vol.39. – № 12. – P. 1435-1444.
125. Hoeper, M.M. REPLACE investigators. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial / M.M. Hoeper, H. Al-Hiti, R.L.Benza [et al.] // *Lancet Respir Med.*–2021.–Vol.9.–№6.–P.573-584.

126. Hoeper, MM. COMPERA 2.0: A refined 4-strata risk assessment model for pulmonary arterial hypertension / C. Pausch, K.M. Olsson, D. Huscher [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol.60. – №1. – P.2102311.
127. Honardoost, M. The Association between Presence of Comorbidities and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Honardoost, L. Janani, R. Aghili [et al.] // *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* – 2021. – Vol.50. – № 2. – P. 132–40.
128. Horn, E. M. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? / E.M. Horn, M. Chakinala, R. Oudiz [et al.] // *Pulm Circ.* – 2020. – Vol.10. – № 2. – P.204589402092279.
129. Hosokawa, K. Long-term outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension using direct oral anticoagulants and warfarin: a Japanese prospective cohort study / K. Hosokawa, K. Abe, K. Funakoshi // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2023. – P.1538-7836.
130. Hosokawa, K. Efficacy and safety of edoxaban in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: protocol for a multicentre, randomised, warfarin-controlled, parallel group trial - KABUKI trial / K. Hosokawa, K. Abe, J. Kishimoto [et al.] // *BMJ Open.* – 2022. – Vol.12. – № 7. - e061225.
131. Hosokawa, K. Use of direct oral anticoagulants prevents increase in pulmonary vascular resistance and incidence of clinical worsening in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension / K. Hosokawa, K. Abe, H. Tsutsui // *Thromb Res.* – 2019. – Vol.180. – P. 43–46.
132. Hsieh, W.C. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: a meta-analysis / W.C. Hsieh, P. Jansa, W.C. Huang [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – Vol.156. – № 3. – P. 1275–1287.
133. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – №10223. – P. 497–506.
134. Huertas, A. Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases: Highlights from basic research to therapy / A. Huertas, C. Guignabert, J.A. Barberà [et al.] // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol.51. – №4. – P.1700745.

135. Humbert, M. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG) / M. Humbert, G. Kovacs, M.M. Hoeper [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol.43. – № 38. – P. 3618–3731.
136. Humbert, M. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / M. Humbert, G. Simonneau, D. Pittrow [et al.] // *Heart Lung Transplant.* – 2022. – Vol.41. – № 6. – P. 716-721.
137. Humbert, M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives / M. Humbert, C. Guignabert, S. Bonnet [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol.53. – №1. – P.1801887.
138. Humbert, M. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension / M. Humbert, H.W. Farber, H.A. Ghofrani [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. - Vol.53. – №6. – P.1802004.
139. Humbert, M. Treatment of pulmonary arterial hypertension / M. Humbert, O. Sitbon, G. Simonneau // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol.351. – № 14. – P. 1425-36.
140. Iba, T. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy / T. Iba, T.E. Warkentin, J. Thachil, M. Levi, J.H. Levy // *Clin. Med.* – 2021. – Vol.10. – № 2. – P. 191.
141. Ikeda, N. Evolution of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated by balloon pulmonary angioplasty, according to their anticoagulant regimens / N. Ikeda, K. Amemiya, S. Sato [et al.] // *Heart Vessels.* – 2021. – Vol.36. – № 6. – P. 910–5.
142. Jabbar, A. Razvi Thyroid hormones and cardiovascular disease / A. Jabbar, A. Pingitore, S.H.S. Pearce [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2016. – Vol.14. – № 1. – P. 39.
143. Jacobs, W. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension / W. Jacobs, M.C. van de Veerdonk, P. Trip [et al.] // *Chest.* – 2014. – Vol.145. – № 6. – P. 1230–1236.

144. Jais, X. 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 / X. Jais, A.M. D'Armini, P. Jansa [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol.52. – №25. – P. 2127-2134.
145. Jais, X. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension / X. Jais, V. Ioos, C. Jardim [et al.] // *Thorax.* – 2005. – Vol.60. – № 12. – P. 1031–1034.
146. Jamieson, S. W. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases / S.W. Jamieson, D.P. Kapelanski, N. Sakakibara [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2003. - Vol.76. – № 5. – P. 1457–1462.
147. Jenkins, D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension / D. Jenkins // *Eur Respir Rev.* – 2015. – Vol.24. – № 135. – P. 263–271.
148. Jensen, K. W. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy / K.W. Jensen, K.M. Kerr, P.F. Fedullo [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol.120. – № 13. – P. 1248-54.
149. Jeong, I. Direct oral anticoagulant use and thrombus detection in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension referred for pulmonary thromboendarterectomy / I. Jeong, T.Fernandes, M.Alotaibi, N. H. Kim // *Eur Respir J.* – 2019. - № 54. (suppl 63) - OA5161.
150. Jeremic, M. Factor VIII (AHG) levels in 1016 regular blood donors. The effects of age, sex, and ABO blood groups / M. Jeremic, O. Weisert, T.W. Gedde-Dahl // *Scand J Clin Lab Invest.* – 1976. – Vol.36. – № 5. – P. 461-6.
151. Jiang, X. Antiphospholipid syndrome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a well-defined subgroup of patients / X. Jiang, Y. Du, C. Cheng [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2019. – Vol.119. – № 9. – P. 1403–1408.
152. John, B. Electrical remodelling of the left and right atria due to rheumatic mitral stenosis / B. John, M.K. Stiles, P. Kuklik [et al.] // *Eur Heart.* – 2008. – Vol.29. – № 18. – P. 2234–43.
153. Jujo-Sanada, T. The anticoagulant effects of warfarin and the bleeding risk

associated with its use in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension at a specialist center in Japan: a retrospective cohort study / T. Jujo-Sanada, N. Tanabe, S. Sakao [et al.] // *Pulm Circ.* – 2017. – Vol.7. – № 3. – P. 684–691.

154. Kallonen, J. Association of Residual Pulmonary Hypertension with Survival after Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / J. Kallonen, K. Korsholm, F. Bredin [et al.] // *Pulm. Circ.* – 2022. – Vol.12. – № 2. – e12093.

155. Karimi, M. Cancer-associated thrombosis / M. Karimi, N. Cohan // *Open Cardiovasc Med J.* – 2010. – № 4. – P. 78–82.

156. Kariya, K. Antiproliferative action of cyclic GMP-elevating vasodilators in cultured rabbit aortic smooth muscle cells / K. Kariya, Y. Kawahara, S. Araki [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1989. – Vol.80. – № 2. – P. 143-7.

157. Kearon, C. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism / C. Kearon, M. Gent, J. Hirsh [et al.] // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol.340. – № 12. – P. 901–907

158. Kellermair, J. Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 deficiency misguides venous thrombus resolution / J. Kellermair, B. Redwan, S. Alias [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol.122. – № 19. – P. 3376–3384.

159. Kerr, K.M. Results from the United States Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Registry: Enrollment Characteristics and 1-Year Follow-Up / K.M. Kerr, C.G. Elliott, K. Chin [et al.] // *Chest.* – 2021. – Vol.160. – № 5. – P. 1822–1831.

160. Khangoora, V. S. Evolving spectrum of treatment for CTEPH / V.S. Khangoora, O.A. Shlobin // *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 2020. - Vol.26. – № 5. – P. 406–413.

161. Kim, N. H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N.H. Kim, M. Delcroix, D.P. Jenkins [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol.62. – № 25. – P. 92–99.

162. Kim, N. H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N.H. Kim, M. Delcroix, X. Jais [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol.53. – №1. – P.1801915.

163. Kim, N. H. Group 4 pulmonary hypertension: chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, pathophysiology, and treatment / N.H. Kim // *Cardiol.Clin.* — 2016. — Vol.34. — P. 435–441.

164. Kim, N. H. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N.H. Kim, P. Fesler, R.N. Channick [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol.109. – № 1. – P. 18–22.
165. Kjellström, B. Five year risk assessment and treatment patterns in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension / B. Kjellström, H. Bouzina, E. Björklund [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2022. – Vol.9 – № 5. – P. 3264– 3274.
166. Kline, J. A. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure / J.A. Kline, M.T. Steuerwald, M.R. Marchick [et al.] // *Chest*. – 2009. - Vol.136. – № 5. – P. 1202-1210.
167. Klok, F. A. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism / F.A. Klok, O. Dzikowska-Diduch, M. Kostrubiec [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2016. – Vol.14. – №1. – P. 121-128.
168. Klok, F. A. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry / F.A. Klok, S. Barco, S.V. Konstantinides [et al.] // *Eur Respir J*. – 2018. – Vol. 52. – №6 — P.1801687.
169. Klok, F. A. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism / F.A. Klok, C. Tesche, L. Rappold [et al.] // *Thromb Res*. – 2015. – Vol.135. – № 5. – P. 796-801.
170. Klok, F. A. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism / F.A. Klok, K.W. van Kralingen, A.P.J van Dijk [et al.] // *Respir Med*. – 2010. – Vol.104. – № 11. – P. 1744-1749.
171. Klok, F. A. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism / F.A. Klok, T. van der Hulle, P.L. den Exter [et al.] // *Blood Rev*. – 2014. – Vol.28. – № 6. – P. 221-226.
172. Klok, F.A. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism / F.A. Klok, K.W. van Kralingen, A.P. van Dijk [et al.] // *Chest*. – 2010. – Vol.138. – №

6. – P. 1432-1440.

173. Konstantinides, S. V. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / S.V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli [et al.] // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – № 43. – P. 3033–3073.

174. Konstantinides, S. V. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / S.V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.] // *European Respiratory Journal* Sep. – 2019. – Vol.54. – № 3. – P. 1901647.

175. Korsholm, K. Results from More than 20 Years of Surgical Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Denmark / K. Korsholm, A. Andersen, S. Mellekjær [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2017. - Vol.52. – № 4. – P. 704–709.

176. Kosutova, P. Effects of phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil on the respiratory parameters, inflammation and apoptosis in a saline lavage-induced model of acute lung injury / P. Kosutova, P. Mikolka, S. Balentova [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol. Off. J. Pol. Physiol. Soc.* – 2019. – Vol.69. – № 5. – P.815–826.

177. Kovacs, G. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review / G. Kovacs, A. Berghold, S. Scheidl [et al.] // *Eur Respir J.* – 2009. – Vol.34. – №4. – P. 888–894.

178. Krieg, V. J. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Importance of thyroid disease and function / V.J. Krieg, L. Hobohm, C. Liebetrau [et al.] // *Thromb Res.* – 2020. –№ 185. – P. 20-26.

179. Kubes, P. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion / P. Kubes, M. Suzuki, D.N. Granger // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1991. - № 88. – P. 4651-5.

180. Kuck, K.H. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) / K.H. Kuck, R. Cappato, J. Siebels, R. Ruppel // *Circulation.* – 2000. – Vol.102. – № 7. – P. 748-754.

181. Kylhammar, D. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension / D. Kylhammar, B. Kjellström, C. Hjalmarsson [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol.39. – № 47. – P. 4175-4181.
182. Laczika, K. Unilateral chronic thromboembolic pulmonary disease associated with combined inherited thrombophilia / K. Laczika, I.M. Lang, P. Quehenberger [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol.121. – № 1. – P. 286–289.
183. Lang, I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A distinct disease entity / I. Lang // *Eur. Respir. Rev.* – 2015. – Vol.24. – № 136. – P. 246–252.
184. Lang, I. M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: not so rare after all / I.M. Lang // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol.350. – № 22. – P. 2236–2238.
185. Lang, I. M. Expression of Kunitz protease inhibitor–containing forms of amyloid beta-protein precursor within vascular thrombi / I.M. Lang, K.M. Moser, R.R. Schleef // *Circulation.* – 1996. – Vol.94. – № 11. – P. 2728-2734.
186. Lang, I. M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study / I.M. Lang, G. Simonneau, J.W. Pepke-Zaba [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2013. – Vol.110. – № 1. – P. 83-91.
187. Lang, I. M. No increased prevalence of the factor V Leiden mutation in chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) / I.M. Lang, W. Klepetko, I. Pabinger // *Thromb Haemost.* – 1996. – Vol.76. – № 3. – P. 476–477.
188. Lang, I. M. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboemboli / I.M. Lang, J.J. Marsh, M.A. Olman [et al.] // *Circulation.* – 1994. – Vol.90. – № 2. – P. 706-712.
189. Lang, I. M. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / I.M. Lang, P. Dorfmueller, A. Vonk Noordegraaf // *Ann Am Thorac Soc.* – 2016. – № 13. – Suppl. 3. – P. 215–221.
190. Lang, I.M. Expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in chronic pulmonary thromboemboli / I.M. Lang, J.J. Marsh, M.A. Olman [et al.] // *Circulation.* – 1994. – Vol.89. – № 6. – P. 2715-2721.

191. Lang, M. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding / M. Lang, R. Pesavento, D. Bonderman, J.X. Yuan // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 41. – №2. – P. 462-468.
192. Langer, F. Cytokine response to pulmonary thromboendarterectomy / F. Langer, R. Schramm, M. Bauer [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol.126. – № 1. – P. 135–141.
193. Lankeit, M. Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / M. Lankeit, V. Krieg, L. Hobohm [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2018. - № 37. – P. 250–258.
194. Lax, S.F. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series / S.F. Lax, K. Skok, P. Zechner // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol.173. – № 5. – P. 350–61.
195. Lee, J. D. A survey-based estimate of COVID-19 incidence and outcomes among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impact on the process of care / J.D. Lee, C.D. Burger, G.B. Delossantos [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2020. – Vol.17. –№ 12. – P. 1576–1582.
196. Lewczuk, J. Prognostic Factors in Medically Treated Patients with Chronic Pulmonary Embolism / J. Lewczuk, P. Piszko, J. Jagas [et al.] // *Chest.* – 2001. - Vol.119. – № 3. – P. 818–823.
197. Li, J. H. Pulmonary Hypertension and Thyroid Disease / J.Y. Li, R.E. Safford, J.F. Aduen [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol.132. – № 3. – P. 793–797.
198. Li, R. C. Prostacyclin induces apoptosis of vascular smooth muscle cells by a cAMP-mediated inhibition of extracellular signal-regulated kinase activity and can counteract the mitogenic activity of endothelin-1 or basic fibroblast growth factor / R.C. Li, T. Cindrova-Davies, J.N. Skepper [et al.] // *Circ Res.* – 2004. – Vol.94. – №6. – P. 759-67.
199. Lindner, J. Hemodynamic instability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension correlates with cytokine network hyperstimulation / J. Lindner, P. Maruna, J. Kunstyr [et al.] // *Eur Surg Res.* – 2009. – Vol.43. – № 1. – P. 39–46.
200. Ling, Y. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident

pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland / Y. Ling, M.K. Johnson, D.G. Kiely [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol.186. – № 8. – P. 790-796.

201. Loscalzo, J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis / J. Loscalzo // *Circ Res.* – 2001. – Vol.88. – № 8. – P. 756-62.

202. Madani, M. M. Pulmonary Endarterectomy: Recent Changes in a Single Institution's Experience of More than 2700 Patients / M.M. Madani, W.R. Auger, V. Pretorius [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol.94. – № 1. – P. 97–103.

203. Mahmud, E. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease / E. Mahmud, M.M. Madani, N.H. Kim [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol.71. – № 21. – P. 2468-2486.

204. Marra, A. M. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study) / A.M. Marra, M. Halank, N. Benjamin [et al.] // *Respir Res.* – 2018. – Vol.19. – № 1. – P. 258.

205. Marrouche, N. F. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: The DECAAF study / N.F. Marrouche, D. Wilber, G. Hindricks [et al.] // *JAMA.* – 2014. – Vol.311. – № 5. – P. 498–506.

206. Martin, Y. N. Sex differences in the pulmonary circulation: implications for pulmonary hypertension / Y.N. Martin, C.M. Pabelick // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2014. – Vol.306. – № 9. – P. 1253–1264.

207. Matthews, L. Compassionate use of Pulmonary Vasodilators in Acute Severe Hypoxic Respiratory Failure due to COVID-19 / L. Matthews, L. Baker, M. Ferrari [et al.] // *J Intensive Care Med.* – 2022. – Vol.37. – № 8.– P.1101-1111.

208. Mayer, E. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry / E. Mayer, D. Jenkins, J. Lindner [et al.] // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2011. – Vol.141. – № 3. – P. 702–710.

209. McFadyen, C. Use of sildenafil in patients with severe COVID-19 pneumonitis /

- C. McFadyen, B. Garfield, J. Mancio [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2022. – Vol.129. – № 1. – P. 18–21.
210. Medi, C. Atrial electrical and structural remodeling associated with longstanding pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in humans / C. Medi, J.M. Kalman, L.H. Ling [et al.] // *Cardiovasc Electrophysiol.* – 2012. – Vol.23. – № 6. – P. 614–20.
211. Mehta, S. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A clinical practice guideline / S. Mehta, D. Helmersen, S. Provencher [et al.] // *Can. Respir J.* — 2010. — Vol.17. — № 6. — P. 301-334.
212. Meignan, M. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis / M. Meignan, J. Rosso, H. Gauthier [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2000. – Vol.160. – № 2. – P. 159-64.
213. Michel, R. P. Increased resistance in postobstructive pulmonary vasculopathy: structure-function relationship / R.P. Michel, T.S. Hakim // *J. Appl. Physiol.* — 1990. — Vol. 71. — P. 601–610.
214. Miwa, H. Long-Term Outcome of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension at a Single Japanese Pulmonary Endarterectomy Center / H. Miwa, N. Tanabe, T. Jujo [et al.] // *Circ. J.* – 2018. – Vol.82. – № 5. – P. 1428–1436.
215. Miyahara, S. Term Outcomes after Pulmonary Endarterectomy in 499 Patients over a 20-Year Period / S. Miyahara, T.A. Schröder, H. Wilkens [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2021. – Vol.111. – № 5. – P. 1585–1592.
216. Moezinia, C. J. Iloprost for COVID-19-related vasculopathy / C.J. Moezinia, A. Ji-Xu, A. Azari [et al.] // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – Vol.2. – № 10. – P. 582–583.
217. Montani, D. COVID-19 in Patients with Pulmonary Hypertension: A National Prospective Cohort Study / D. Montani, M.C. Certain, J. Weatherald [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2022. – Vol.206. – №5. – P. 573–583.
218. Moser, K. M. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension / K.M. Moser, W.R. Auger, P.F. Fedullo // *Circulation.* – 1990. – Vol.81. – № 6. – P. 1735–1743.
219. Moser, K. M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture

and surgical treatment / K.M. Moser, W.R. Auger, P.F. Fedullo [et al.] // *Eur Respir J.* – 1992. – Vol.5. – №3. – P. 334–342.

220. Moser, K. M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension / K.M. Moser, C.M. Bloor // *Chest.* – 1993. – Vol.103. – № 3. – P. 685–692.

221. Moudgil, R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction / R. Moudgil, E.D. Michelakis, S.L. Archer // *J Appl Physiol.* – 2005. – Vol.98. – № 1. – P. 390–403.

222. Mueller-Mottet, S. Long-term data from the swiss pulmonary hypertension registry / S. Mueller-Mottet, H. Stricker, G. Domeninghetti [et al.] // *Respiration.* – 2015. – Vol.89. – № 2. – P. 127–140.

223. Multi-Center registry of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan [accessed 2023 May 25]. Available from: <https://cteph-registry.jp/en/>

224. Nagaya N. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N. Nagaya, S. Noriko, A. Motomi // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. - № 2. – P. 338-343.

225. Newnham, M. CAMPHOR score: patient-reported outcomes are improved by pulmonary end-arterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / M. Newnham, K. Bunclark, N. Abraham [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol.56. – №4. – P.1902096.

226. Nierlich, P. Outcome after surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: dealing with different patient subsets. A single-centre experience / P. Nierlich, A. Hold, R. Ristl // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2016. – Vol.50. – № 5. – P. 898–906.

227. Nuche, J. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients / J. Nuche, C. Pérez-Olivares, T.S. de la Cal [et al.] // *Revista Espanola de Cardiologia (English ed).* – 2020. – Vol.73. – № 9. – P. 775.

228. Olschewski, H. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension / H. Olschewski, G. Simonneau, N. Galiè [et al.] // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol.347. – № 5. – P. 322-329.

229. Olsson, K. M. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension

- / K.M. Olsson, N.P. Nickel, J. Tongers // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol.167. – № 5. – P. 2300–2305.
230. Orstavik, K. H. Factor VIII and factor IX in a twin population. Evidence for a major effect of ABO locus on factor VIII level / K.H. Orstavik, P. Magnus, H. Reisner [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 1985. – Vol.37. – № 1. – P. 89-101.
231. Parthvi, R. Pulmonary hypertension associated with antiphospholipid antibody: call for a screening tool? / R. Parthvi, R.R. Sikachi, A. Agrawal [et al.] // *Intractable Rare Dis Res.* – 2017. – Vol.6. – № 3. – P. 163–171.
232. Patel, M. R. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol.365. – № 10. – P. 883 – 91.
233. Pengo, V. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome / V. Pengo, A. Ruffatti, C. Legnani [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2010. – Vol.8. – №2. – P. 237–242.
234. Pengo, V. Rivaroxaban versus warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome / V. Pengo, G. Denas, G. Zoppellaro [et al.] // *Blood.* – 2018. – Vol.132. – № 13. – P. 1365–1371.
235. Pepke-Zaba, J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry / J. Pepke-Zaba, M. Delcroix, I. Lang [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol.124. – № 18. – P. 1973–1981.
236. Pepke-Zaba, J. Medical Therapy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / J. Pepke-Zaba, X. Jais, R. Channick // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2016. - № 13 (Suppl. 3). – P. 248–254.
237. Piazza, G. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19 / G. Piazza, U. Campia, S. Hurwitz [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 76. – № 18. – P. 2060-2072.
238. Porres-Aguilar, M. Direct oral anticoagulants in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / M. Porres-Aguilar, M.M. Hoepfer, B.N. Rivera-Lebron [et al.] // *J Thromb Thrombolysis.* – 2021. – Vol. 52. – №3. – P. 791–796.
239. Pozzoli, M. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and

- hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: A prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm / M. Pozzoli, G. Cioffi, E. Traversi [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1998. – Vol.32. – № 1. – P. 197–204.
240. Preston, I. R. Anti-coagulation in pulmonary arterial hypertension: the real blood and guts / I.R. Preston, H.W. Farber // *J Thorac Dis.* – 2016. – Vol.8. – № 9. – P. 1106–7.
241. Privratsky, J. R. PECAM-1: regulator of endothelial junctional integrity / J.R. Privratsky, P.J. Newman // *Cell Tissue Res.* – 2014. – Vol.355. – № 3. – P. 607–619.
242. Puk, O. Pulmonary artery targeted therapy in treatment of COVID-19 related ARDS. Literature review / O. Puk, A. Nowacka, K. Smulewicz [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2022. - № 146. – P.112592.
243. Qamar, A. Oral anticoagulation in patients with liver disease / A. Qamar, M. Vaduganathan, N.J. Greenberger, R.P. Giugliano // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol.71. – № 19. – P. 2162–2175.
244. Quadery, S. R. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / S.R. Quadery, A.J. Swift, C.G. Billings [et al.] // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 52. – №3. – P.1800589.
245. Quan, R. Risk prediction in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension / R. Quan, Y. Yang, Z. Yang [et al.] // *BMC Pulm Med* 21. – 2021. - № 128. – P.128.
246. Quarck, R. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / R. Quarck, M. Wynants, E. Verbeken [et al.] // *Eur. Respir.* - 2015. – Vol.46. – № 2. – P. 431–443.
247. Quarck, R. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension / R. Quarck, T. Nawrot, B. Meyns [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol.53. – № 14. – P. 1211–1218.
248. Rashidi, F. Evaluation of the Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension 1 Year After First Episode of Acute Pulmonary Embolism: A Cohort Study / F. Rashidi, R. Parvizi, E. Bilejani [et al.] // *Lung.* – 2020. – Vol.198. – № 1. – P. 59-64.
249. Raskob, G. E. Thrombosis: a major contributor to global disease burden / G.E.

- Raskob, P. Angchaisuksiri, A.N. Blanco [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014. – Vol.34. – № 11. – P. 2363-2371.
250. Reesink, H. J. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension / H.J. Reesink, S. Surie, J.J. Kloek [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol.139. – № 1. – P. 85–91.
251. Reesink, H. J. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / H.J. Reesink, R.C. Meijer, R. Lutter [et al.] // *Circ J.* – 2006. – Vol.70. – № 8. – P. 1058-63.
252. Remková, A. Platelet abnormalities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / A. Remková, I. Šimková, T. Valkovičová // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol.8. – № 6. – P. 9700–9707.
253. Remy-Jardin, M. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society / M. Remy-Jardin, C.J. Ryerson, M.L. Schiebler [et al.] // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol.57. – №1. – 2004455
254. Renapurkar, R. D. Imaging in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / R.D. Renapurkar, S. Shrikanthan, G.A. Heresi, C.T. Lau, D. Gopalan // *J Thorac Imaging.* – 2017. – Vol. 32. – № 2. - P. 71-88.
255. Ricard, N. The quiescent endothelium: signalling pathways regulating organ-specific endothelial normalcy / N. Ricard, S. Bailly, C. Guignabert [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* – 2021. - № 18. – P. 565-80.
256. Rich, S. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study / S. Rich, D.R. Dantzker, S.M. Ayres [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1987. – Vol.107. – № 2. – P. 216-223.
257. Richter, M. J. Pulmonary Hemodynamic Response to Exercise in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Pulmonary Endarterectomy / M.J. Richter, N. Sommer, H. Gall H [et al.] // *Respiration.* – 2015. – Vol.90. – № 1. – P. 63-73.
258. Riedel, M. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data / M. Riedel, V. Stanek, J. Widimsky, I. Prerovsky // *Chest.* – 1982. – Vol.81. – № 2. – P. 151-8.

259. Ruaro, B. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update / B. Ruaro, E. Baratella, G. Caforio [et al.] // *Diagnostics*. - 2022. – Vol.12. – № 2. – P. 235.
260. Ruaro, B. The History and Mystery of Alveolar Epithelial Type II Cells: Focus on Their Physiologic and Pathologic Role in Lung / B. Ruaro, F. Salton, L. Braga [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol.22. – №5. – P. 2566.
261. Sadushi-Kolici, R. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial / R. Sadushi-Kolici, P. Jansa, G. Kopec [et al.] // *Lancet Respir Med*. – 2019. – Vol.7. – № 3. – P. 239-48.
262. Sandqvist, A. Risk stratification in chronic thromboembolic pulmonary hypertension predicts survival / A. Sandqvist, D. Kylhammar, S.-E. Bartfay [et al.] // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. – 2021. - Vol. 55. - № 1. – P. 43-49.
263. Saouti, N. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience / N. Saouti, W.J. Morshuis, R.H. Heijmen [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2009. – Vol.35. – № 6. – P. 947–952.
264. Saouti, N. Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N. Saouti, F. de Man, N. Westerhof [et al.] // *Respir Med*. – 2009. – Vol. 103. – № 7. – P. 1013-9.
265. Sato, T. Factor Xa inhibitors for preventing recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome: a longitudinal cohort study / T. Sato, H. Nakamura, Y. Fujieda [et al.] // *Lupus*. – 2019. – Vol.28. – № 13. – P. 1577–1582.
266. Satoh, T. Activated TAFI promotes the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a possible novel therapeutic target / T. Satoh, K. Satoh, N. Yaoita [et al.] // *Circ Res*. – 2017. – Vol.120. – № 8. – P. 1246-1262.
267. Schiebler, M. L. MR and CT imaging of the structural and functional changes of pulmonary arterial hypertension / M.L. Schiebler, S. Bhalla, J. Runo [et al.] // *J Thorac Imaging*. – 2013. – Vol. 28. – № 3. - P. 178–193.
268. Scholzel, B. E. Clinical worsening during long-term follow-up in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension / B.E. Scholzel, M.C. Post, H.W. Thijs

Plokker, R.J. Snijder // *Lung.* – 2012. – Vol.190. – №2. – P. 161–7.

269. Schulman, S. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism / S. Schulman, C. Kearon, A.K. Kakkar [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol.361. – № 24. – P. 2342–52.

270. Schulman, S. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis / S. Schulman, A.K. Kakkar, S.Z. Goldhaber [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol.129. – № 7. – P. 764–772.

271. Scuri, P. An unexpected recovery of patients with pulmonary arterial hypertension and SARS-CoV-2 pneumonia: a case series / P. Scuri, A. Iacovoni, R. Abete [et al.] // *Pulmonary Circ.* – 2020. – Vol.10. – № 3. – P. 1–3.

272. Searcy, R. J. The role of inhaled prostacyclin in treating acute respiratory distress syndrome / R.J. Searcy, J.R. Morales, J.A. Ferreira, D.W. Johnson // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2015. – Vol.9. – № 6. – P. 302–312.

273. Segura de la Cal, T. Unexpected Favourable Course of Coronavirus Disease 2019 in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients / T. Segura de la Cal, J. Nuche, C. Jiménez López-Guarch [et al.] // *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* – 2020. – Vol.56. – № 11. – P. 749-752.

274. Sena, S. Real-Life data of direct anticoagulant use, bleeding risk and venous thromboembolism recurrence in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: an observational retrospective study / S. Sena, M. Bulent, K. Derya [et al.] // *Pulm Circ.* – 2020. – Vol.10. – № 1. – P. 1–10.

275. Showkathali, R. Right atrial flutter isthmus ablation is feasible and results in acute clinical improvement in patients with persistent atrial flutter and severe pulmonary arterial hypertension / R. Showkathali, M.H. Tayebjee, J. Grapsa // *Int J Cardiol.* – 2011. – Vol.149. – № 2. – P. 279–280.

276. Sihag, S. Quantifying the Learning Curve for Pulmonary Thromboendarterectomy / S. Sihag, B. Le, A.S. Witkin [et al.] // *Cardiothorac. Surg.* – 2017. – Vol.12. – № 1. – P. 121.

277. Simonneau, G. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-

- label, randomised, long-term extension trial / G. Simonneau, A.M. D'Armini, H.A. Ghofrani [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2016. – Vol.4. – № 5. – P. 372–80.
278. Simonneau, G. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A long-term extension study (CHEST-2) / G. Simonneau, A.M. D'Armini, H.A. Ghofrani [et al.] // *Eur. Respir.* – 2015. – Vol.45. – № 5. – P. 1293–1302.
279. Simonneau, G. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / G. Simonneau, A. Torbicki, P. Dorfmüller [et al.] // *Eur Respir Rev.* – 2017. – Vol.26. – № 143. – P.160112.
280. Sista, A. K. Late outcomes of pulmonary embolism: The post-PE syndrome / A.K. Sista, F.A. Klok // *Thromb Res.* – 2018. - № 164. – P. 157-162.
281. Sista, A. K. Persistent right ventricular dysfunction, functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: Systematic review with meta-analysis / A.K. Sista, L.E. Miller, S.R. Kahn, J.A. Kline // *Vasc Med.* – 2017. – Vol.22. – № 1. – P. 37-43.
282. Sitbon, O. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension / O. Sitbon, R.L. Benza, D.B. Badesch [et al.] // *The European Respiratory Journal.* – 2015. – Vol.46. – № 1. – P. 152-164.
283. Skoro-Sajer, N. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy / N. Skoro-Sajer, G. Marta, C. Gerges [et al.] // *Thorax.* – 2014. – Vol.69. – № 2. – P. 116–22.
284. Skoro-Sajer, N. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N. Skoro-Sajer, D. Bonderman, F. Wiesbauer [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2007. – Vol.5. – №3. – P. 483-489.
285. Skride, A. First data from Latvian chronic thromboembolic pulmonary hypertension registry / A. Skride, K. Sablinskis, A. Rudzitis [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2016. - № 32. – P. 23–24.
286. Sliwa, K. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac D. / K. Sliwa, I.M. van Hagen, W. Budts [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol.18. – №9. – P. 1119–1128.
287. Sonti, R. Responsiveness of Inhaled Epoprostenol in Respiratory Failure due to

- COVID-19 / R. Sonti, C.W. Pike, N. Cobb // *J Intensive Care Med.* -2021. – Vol.36. – №3. – P. 327–333.
288. Spiezia, L. ABO blood groups and the risk of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia / L. Spiezia, E. Campello, M. Bon [et al.] // *Blood Transfus.* – 2013. – Vol.11. – № 2. – P. 250–3.
289. Stevinson, B.G. Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients / B.G. Stevinson, J. Hernandez-Nino, G. Rose, J.A. Kline // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol.28. – № 20. – P. 2517-2524.
290. Sulica, R. COVID-19 in pulmonary artery hypertension (PAH) patients: observations from a large PAH Center in New York City / R. Sulica, F. Cefali, C. Motschwiller [et al.] // *Diagnostics.* – 2021. – Vol.11. – № 1. – P. 128.
291. Suntharalingam, J. Demographic features, BMPR2 status and outcomes in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension / J. Suntharalingam, R.D. Machado, L.D. Sharples [et al.] // *Thorax.* – 2007. – Vol.62. – № 7. – P. 617–622.
292. Suntharalingam, J. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension / J. Suntharalingam, C.M. Treacy, N.J. Doughty [et al.] // *Chest.* – 2008. – Vol.134. – № 2. – P. 229-236.
293. Swift, A. J. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension / A.J. Swift, K. Dwivedi, C. Johns [et al.] // *Eur Radiol.* – 2020. – Vol.30. – № 9. – P. 4918–4929.
294. Taboada, D. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease / D. Taboada, J. Pepke-Zaba, D.P. Jenkins [et al.] // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol.44. – №6. – P. 1635–1645.
295. Takeda, Y. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension / Y. Takeda, Y. Takeda, S.Tomimoto [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2010. - № 10. – P. 22.
296. Tanabe, N. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and prognosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N. Tanabe, S. Amano, K. Tatsumi [et al.] // *Circ J.* – 2006. – Vol.70. – № 9. – P. 1174–1179.

297. Tang, N. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol.18. – №5. – P. 1094-9.
298. Taniguchi, Y. Predictors of survival in patients with not-operated chronic thromboembolic pulmonary hypertension / Y. Taniguchi, X. Jaïs, M. Jevnikar [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2019. – Vol.38.–№ 8. – P. 833–42.
299. Taran, I. The impact of comorbidity status on prognosis in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension / I.Taran, Z.Valieva, A.Belogurov [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 2019.–№37.–P.e51-e52.
300. Tektonidou, M. G. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults / M. G. Tektonidou, L. Andreoli, M. Limper [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. - Vol. 78. – № 10. – P. 1296-1304.
301. Thistlethwaite, P. A. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy / P.A. Thistlethwaite, M. Mo, M.M. Madani [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2002. – Vol.124. – № 6. – P. 1203–1211.
302. Tuder, R. M. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension / R.M. Tuder, C.D. Cool, M.W. Geraci [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999. – Vol.159. – № 6. – P. 1925-32.
303. Tziros, C. The many antithrombotic actions of nitric oxide / C. Tziros, J.E. Freedman // *Curr Drug Targets.* – 2006. – Vol.7. – № 10. – P. 1243-51.
304. Ulrich, S. Sequence variants in BMPR2 and genes involved in the serotonin and nitric oxide pathways in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: relation to clinical parameters and comparison with left heart disease / S. Ulrich, J. Szamalek-Hoegel, M. Hersberger [et al.] // *Respiration.* – 2010. – Vol.79. – № 4. – P. 279–287.
305. Vachiéry, J. L. How to detect disease progression in pulmonary arterial hypertension / J.L. Vachiéry, P. Yerly, S. Huez // *Eur Respir Rev.* – 2012. –Vol.21. – № 123. – P. 40-7.
306. Van Es, N. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for

- acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials / N. Van Es, M. Coppens, S. Schulman [et al.] // *Blood*. -2014. - Vol.124. – № 12. – P. 1968–1975.
307. van Langevelde, K. Broadening the factor V Leiden paradox: pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as 2 sides of the spectrum / K. van Langevelde, L.E. Flinterman, A. van Hylckama Vlieg [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol.120. – № 5. – P. 933–946.
308. van Thor, M. C. J. Does combination therapy work in chronic thromboembolic pulmonary hypertension? / M.C.J. van Thor, R.J. Snijder, J.C. Kelder [et al.] // *Int J Cardiol Heart Vasc*. – 2020. - № 29. – P. 100544.
309. van Thor, M.C.J. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / M.C.J. van Thor , L.en Klooster, R.J. Snijder [et al.] // *IJC Heart & Vasculature*. – 2019. - № 22. – P. 163–168.
310. Vanderpool, R. R. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / R.R. Vanderpool, M. Saul, M. Nouraie [et al.] // *JAMA Cardiol*. – 2018. – Vol.3. – № 4. – P. 298–306.
311. Wagenvoort, C. A. Pathology of pulmonary thromboembolism / C.A. Wagenvoort // *Chest*. – 1995. - № 107. – P. 10 –17.
312. Wanamaker, B. Atrial Arrhythmias in Pulmonary Hypertension: Pathogenesis, Prognosis and Management / B. Wanamaker, T. Cascino, V. McLaughlin [et al.] // *Arrhythm Electrophysiol Rev*. – 2018. –Vol.7. – № 1. – P. 43-48.
313. Weatherald, J. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension / J. Weatherald, A. Boucly, D. Chemla [et al.] // *Circulation*. – 2018. - Vol.137. – № 7. – P. 693–704.
314. Weber, J. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with chronic renal insufficiency: a review of the literature / J. Weber, A. Olyaei, J. Shatzel // *Eur J Haematol*. – 2019. – Vol.102. – № 4. – P. 312–318.
315. Wen, L. Frequency of supraventricular arrhythmias in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension / L. Wen, M.L. Sun, P. An [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2014. – Vol.114. – № 9. – P. 1420–1425.

316. Wieteska, M. Outcome of Medically Versus Surgically Treated Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / M. Wieteska, A. Biederman, M. Kurzyna [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2016. – Vol.22. – № 1. – P. 92-9.
317. Wilkens, H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2010 / H. Wilkens, I. Lang, J. Behr [et al.] // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2010. - № 135. - Suppl 3. – P. 125–30.
318. Witt, C. M. Increase in pulmonary arterial pressure after atrial fibrillation ablation: incidence and associated findings / C.M. Witt, E.R. Fenstad, Y.M. Cha [et al.] // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2014. – Vol.40. – № 1. – P. 47-52
319. Wolf, M. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension / M. Wolf, C. Boyer-Neumann, F. Parent [et al.] // *Eur Respir J.* – 2000. – Vol.15. – №2. – P. 395–399.
320. Wu, O. ABO (H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis / O. Wu, N. Bayoumi, M.A. Vickers [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2008. – Vol.6. –№1 – P. 62–69.
321. Xavier, J. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study / J. Xavier, P. Brenot, H.Bouvaist [et al.] // *The Lancet.* / – 2022. – Vol. 10. – № 10. – P. 961–971.
322. Yanaka, K. Sequential Hybrid Therapy with Pulmonary Endarterectomy and Additional Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / K. Yanaka, K. Nakayama, T. Shinke [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. - Vol.7. – № 13. – e008838.
323. Yang, M. The role of mononuclear cell tissue factor and inflammatory cytokines in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension / M. Yang, C. Deng, D. Wu [et al.] // *J Thromb Thrombolysis.* – 2016. – Vol. 42. – №1. – P. 38–45.
324. Yang, S. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism / S. Yang, Y. Yang, Z. Zhai [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2015. – Vol. 7. – № 11. – P. 1927–1938.
325. Yaoita, N. Platelets are highly activated in patients of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N. Yaoita, R. Shirakawa, Y. Fukumoto [et al.] // *Arterioscler*

Thromb Vasc Biol. – 2014. – Vol.34. – № 11. – P. 2486–2494.

326. Zabini, D. Angiostatic factors in the pulmonary endarterectomy material from chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients cause endothelial dysfunction / D. Zabini, C. Nagaraj, E. Stacher [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol.7. – № 8. – e43793.

327. Zabini, D. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients / D. Zabini, A. Heinemann, V. Foris [et al.] // Eur Respir J. – 2014. – Vol.44. – №4. – P. 951-62.

328. Zanjani, K. S. Platelets in pulmonary hypertension: a causative role or a simple association? / K.S. Zanjani // Iran J Pediatr. – 2012. – Vol.22. – № 2. – P. 145-57.

329. Zhai, Z. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension / Z. Zhai, K. Murphy, H. Tighe [et al.] // Chest. – 2011. - Vol.140. – № 5. – P. 1284-91.

330. Zhang, J. Predictive factors for disease progression in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China / J. Zhang, M. Yu, S. Tong [et al.] // J Clin Virol. – 2020. - № 127. – P.104392.

331. Zhang, Y. Advances in targeted therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension / Y. Zhang [et al.] // Heart Fail. Rev. - 2019. – Vol.24. – № 6. – P. 949–965.

332. Zhou, Y. Effect of polycythemia on hypoxia induced pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats / Y. Zhou, T. Zhou, L. Ouzhuluobu [et al.] // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2009. – Vol.40. – № 4. – P. 619–622.

333. Zhu, Y.-J. Association Between Anticoagulation Outcomes and Venous Thromboembolism History in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / Y.-J. Zhu, Y.-P. Zhou, Y.-P. Wei [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2021. - № 8. – P. 628284.

334. Авдеев, С.Н. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. / О. Л.Барбараш, А.Е.Баутин, А.В. Волков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 12. – С. 198-267.

335. Белевская, А. А. Современные возможности эхокардиографии в оценке ремоделирования сердца у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / А.А. Белевская, М.А. Саидова, Т.В. Мартынюк, И.Е.

- Чазова // Евразийский кардиологический журнал. — 2016. — № 4. — С. 8-17.
336. Беленков, Ю. Н. Первичная легочная гипертензия / Ю.Н. Беленков, И.Е. Чазова. — М: Нолидж, 1999. — 141 с.
337. Валиева, З. С. Валидация опросника для ранней диагностики легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / З.С. Валиева, С.И. Глухова, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. — 2016. - Т. 13. — № 1. — С. 34 – 38.
338. Валиева, З. С. Выбор специфической и антикоагулянтной терапии у пациентов с впервые выявленной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от статуса операбельности / З.С. Валиева, Т.В. Мартынюк // Российский кардиологический журнал. — 2023. - Т. 28. — № 3. — С. 71-78.
339. Валиева, З. С. Клиническое течение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии после перенесенной новой коронавирусной инфекции / З.С. Валиева, М.К. Барковская, А.А. Ткачева, Т.В. Мартынюк // Пульмонология. — 2022. - Т. 32. — № 6. — Р. 842–848.
340. Валиева, З. С. Предикторы клинического ответа на специфическую терапию у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и дистальным типом поражения легочного сосудистого русла / З.С. Валиева, И.Н. Ляпина, Т.В. Мартынюк // Системные гипертензии. — 2023.—Т.20.—№3.— С.5-10.
341. Валиева, З. С. Применение риоцигуата для лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией/ З.С. Валиева, С.Е. Грацианская, Т.В. Мартынюк // Кардиология. —2020.—Т.60.—№8.—С.115-123.
342. Валиева, З. С. Характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным Российского национального регистра/ З.С. Валиева, Т.В. Мартынюк, С.Н, Наконечников, И.Е. Чазова // Терапевтический архив. — 2021.—Т. 93.—№9. — С.1058–1065.
343. Валиева, З. С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: от патогенеза к выбору тактики лечения / З.С. Валиева, Т.В. Мартынюк // Терапевтический архив. - 2022. — Т. 94. — №7. — С. 791-796.

344. Васильцева, О.А. Путь от тромбоэмболии легочной артерии к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: факторы риска / О.А. Васильцева, А.Г. Едемский, Д.С. Гранкин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021.–Т.25.–№3.–С.11–19.
345. Веселова, Т. Н. Оценка перфузии легких у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией методами компьютерной томографии и сцинтиграфии / Т.Н. Веселова, А.Ю. Демченкова, М.Ю. Ен [и др.] // REJR. – 2022. - Т.12. — № 2. – С. 94-103.
346. Веселова, Т. Н. Субтракционная КТ-ангиопульмонография в диагностике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / Т.Н. Веселова, А.Ю. Демченкова, Т.В. Мартынюк [и др.] // Медицинская визуализация. – 2018. - № 4. – С. 40-49.
347. Веселова, Т. Н. Оценка состояния сосудистого русла и перфузии легких у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с помощью субтракционной КТ-ангиопульмонографии: результаты предварительного исследования / Т.Н. Веселова, А.Ю. Демченкова, Т.В. Мартынюк [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89. – №4.– С.8-14.
348. Газизов, В. В. Результаты легочной тромбэндартерэктомии в зависимости от величины легочного сосудистого сопротивления и ангиографического индекса поражения легочной артерии / В.В. Газизов, К.В. Мершин, Е.А. Табакьян [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. - Т. 17. — № 1. – С. 62–68.
349. Данилов, Н. М. Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / Н.М. Данилов, Ю.Г. Матчин, И.Е. Чазова // Consilium Medicum. – 2016. - № 5. – С. 59-61.
350. Демченкова, А. Ю. Состояние сосудистого русла, паренхимы и перфузии легких при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии по данным субтракционной компьютерной томографической ангиопульмонографии / А.Ю. Демченкова, Т.Н. Веселова, Т.В. Мартынюк [и др.]// Кардиология. – 2018. - Т. 58. — № 5. – С. 48-56.
351. Коробкова, И. З. Традиционное рентгенологическое исследование в

диагностике сердечно-сосудистых заболеваний: Глава в кн.: «Руководство по кардиологии в 4-х томах» / И.З. Коробкова, В.К. Лазуткина; под ред. Чазова Е.И. — М.: Практика, 2014. — С. 407-480.

352. Лысенков, М. Ю. Диагностические возможности однофотонной эмиссионной томографии компьютерной томографии в оценке нарушений перфузии при легочной гипертензии / М.Ю. Лысенков, А.А. Аншелес, К.П. Иванов [и др.]// Вестник рентгенологии и радиологии. — 2013. — № 6. — С. 026-031.

353. Мартынюк, Т. В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ "НИМЦ кардиологии" Минздрава России / Т.В. Мартынюк. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. — 304 с.

354. Мершин, К. В. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: Глава в монографии «Легочная гипертензия» / К.В. Мершин, Р.С. Акчурин; под ред. Чазовой И.Е., Мартынюк Т.В. — М: Практика. 2015. — С. 563–602.

355. Мусашайхова, С.А. Результаты длительной терапии риоцигуатом, включая стратегию переключения с силденафила, у пациентов с легочной гипертензией различного генеза / С.А. Мусашайхова, З.С. Валиева, Т.В. Мартынюк // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2023.–№4.–С.42-55

356. Сергиенко, В. Б. Радионуклидная диагностика при легочной гипертензии / В.Б. Сергиенко, Э.Г. Валеева // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 50-56.

357. Таран, И. Н. «Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз / И.Н. Таран, А.А. Белевская, З.С. Валиева [и др.] // Пульмонология. – 2020. - Т. 30. — № 4. – С. 427-36.

358. Таран, И. Н. Спировелоэргометрия в стратификации риска пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / И.Н. Таран, З.С. Валиева, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. –№ 4. – С. 86-92.

359. Чазова, И. Е. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению

хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020) / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, З.С. Валиева [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – № 1. – С. 6-43.

360. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, С.Н. Авдеев [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. — 2015. — №1. — С. 5–24.

361. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. 2 Часть / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, Е.В. Филиппов [и др.]// Терапевтический архив. - 2016. – Т. 88. — № 10. – С. 63-74.

362. Чазова, И. Е. 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 / И.Е. Чазова, З.С. Валиева, С.Н. Наконечников [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. — № 9. – С. 77-87.

363. Чазова, И. Е. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, З.С. Валиева [и др.] // Терапевтический архив. — 2018. —Т. 90. — № 9. —С. 101-109.

364. Чазова, И. Е. Проблемы диагностики и лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. — Т.70. — №4. — С. 6-16.

365. Черепанова, Н.А. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия после острого эпизода тромбоэмболии легочной артерии: основные принципы диагностики и обзор современных возможностей лечения / Н.А.Черепанова, Д.В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. –2021.–Т.26.–№3S.–С. 4588.

366. Чернявский, А. М. Пятилетние результаты хирургического лечения пациентов с хронической постэмболической легочной гипертензией Хирургия / А.М. Чернявский, А.Г. Едемский, М.А. Чернявский [и др.]// Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2017. - № 2. - С. 21-24.