

Евразийская ассоциация кардиологов

**ЕВРАЗИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ
ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Москва 2020

Оглавление

Состав рабочей группы	4
Список сокращений.....	6
1. Введение	8
2. Определение и классификации	9
3. Эпидемиология и прогноз	11
4. Факторы риска	12
5. Этиология, морфология, патогенез.....	13
6. Диагностика	16
6.1. Этап I. Подозрение на наличие ЛГ/ ХТЭЛГ как предварительный диагноз	16
Клинические симптомы	17
Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями.....	17
Симптомы прогрессирования заболевания.....	17
Анамнестические сведения	18
6.2. Этап II. Верификация диагноза ЛГ	19
Электрокардиография	19
Рентгенография органов грудной клетки.....	20
Трансторакальная эхокардиография.....	20
6.3. Этап III. Верификация диагноза ХТЭЛГ	22
Легочные функциональные тесты	22
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких	23
Компьютерная томография и КТ-ангиопульмонография.....	25
Магнитно-резонансная томография	27
Инвазивная диагностика	27
6.4. Этап IV. Оценка функционального статуса и лабораторных показателей	29
Функциональная способность	29
Кардиопульмональный нагрузочный тест	30
Лабораторная диагностика	30
6.5. Диагностический алгоритм при подозрении на ХТЭЛГ	31
6.6. Определение операбельности пациентов	33
6.7. Дифференциальная диагностика.....	35
6.8. Хроническая тромбоэмболическая болезнь.....	37
7. Лечение.....	38
7.1. Общие рекомендации	38
Физическая активность	38
Беременность, роды, заместительная гормонотерапия в постменопаузальном периоде.....	39
Путешествия	40
Психологическая поддержка и помощь	40
Профилактика инфекционных заболеваний	40
Хирургическая помощь.....	40
Контроль уровня гемоглобина	40
7.2. Оперативное лечение: легочная эндартерэктомия.....	41
7.2.1. Показания и противопоказания.....	41
7.2.2. Подготовка к операции	44
7.2.3. Оснащение операционной	44
7.2.4. Оперативное вмешательство	44
7.2.5. Послеоперационный период и возможные осложнения	45
7.2.6. Отдаленные результаты операции ЛЭЭ	48
7.3. Лекарственная терапия	49
7.3.1. Поддерживающая терапия.....	49

Оральные антикоагулянты.....	49
Диуретики.....	50
Оксигенотерапия	50
Сердечные гликозиды и инотропные препараты	51
7.3.2. Специфическая терапия	51
Стимуляторы гуанилатциклазы	53
Простаноиды	55
Антагонисты рецепторов эндотелина.....	56
Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.....	59
7.3.3. Стратегия переключения с ИФДЭ5 на риоцигуат.....	59
7.3.4. Специфическая терапия в качестве предоперационной подготовки перед ЛЭЭ или БАП	62
7.4. Баллонная ангиопластика легочных артерий	62
7.5. Радиочастотная аблация легочной артерии.....	64
7.6. Трансплантация легких/комплекса сердце-легкие.....	65
7.7. Алгоритм ведения пациентов.....	66
8. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	68
9. Требования к экспертному центру.....	69
10. Приложения	71
Приложение 1. Методика проведения теста 6-минутной ходьбы	71
Приложение 2. Шкала оценки одышки по Боргу	72
Приложение 3. Информация для пациентов.....	73
Приложение 4. Опросник для больных с подозрением на наличие ЛГ	76
Список литературы.....	78

Состав рабочей группы

Чазова Ирина Евгеньевна (председатель), зам. генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, руководитель отдела гипертензии, акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Евразийской ассоциации кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (Москва, Россия)

Мартынюк Тамила Витальевна (зам. председателя), руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, проф. кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., председатель секции легочной гипертензии Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (Москва, Россия)

Валиева Зарина Солтановна (секретарь), старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, к.м.н. (Москва, Россия)

Азизов Васадат Али-Оглы, заведующий кафедрой внутренних болезней Азербайджанского медицинского университета, профессор, д.м.н.

Акчурин Ренат Сулейманович, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, акад. РАН, проф., д.м.н (Москва, Россия)

Аншелес Алексей Аркадьевич, старший научный сотрудник отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д.м.н. (Москва, Россия)

Васильцева Оксана Ярославна, ведущий научный сотрудник центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, д.м.н., проф. (Новосибирск, Россия)

Веселова Татьяна Николаевна, старший научный сотрудник отдела томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д.м.н. (Москва, Россия)

Галявич Альберт Сарварович, заведующий кафедрой кардиологии Казанского государственного медицинского университета, вице-президент Российского кардиологического общества, профессор, д.м.н., главный кардиолог Приволжского ФО (Казань, Россия)

Горбачевский Сергей Валерьевич, руководитель отдела заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, профессор, д.м.н. (Москва, Россия)

Данилов Николай Михайлович, ведущий научный сотрудник отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д.м.н. (Москва, Россия)

Едемский Александр Геннадьевич, сердечно-сосудистый хирург центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, к.м.н. (Новосибирск, Россия)

Зелвеян Парунак Арутюнович, директор Центра превентивной Кардиологии, главный кардиолог г. Еревана, президент Армянской медицинской ассоциации, профессор, д.м.н. (Ереван, Армения)

Лазарева Ирина Валентиновна, зав. отделением, Республиканский научно-практический центр Кардиология, к.м.н. (Минск, Республика Беларусь).

Магчин Юрий Георгиевич, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ клинической кардиологии

им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, проф., д.м.н. (Москва, Россия)

Мершин Кирилл Вячеславович, к.м.н. врач-хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мукаров Мурат Аманжолович, зав. отделением, Национальный научный кардиохирургический центр, к.м.н. (Нур-Султан, Казахстан)

Наконечников Сергей Николаевич, директор Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, проф. кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Саидова Марина Абдулатиповна, руководитель отдела ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, профессор, д.м.н. (Москва, Россия)

Сарыбаев Акпай Шогайбович, директор Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова при Минздраве Кыргызской Республики, профессор, д.м.н. (Бишкек, Кыргызстан)

Сергиенко Владимир Борисович, руководитель отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, профессор, д.м.н. (Москва, Россия)

Стукалова Ольга Владимировна, старший научный сотрудник отдела томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, к.м.н. (Москва, Россия)

Филиппов Евгений Владимирович, заведующий кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины Рязанского Государственного Медицинского Университета, д.м.н., главный кардиолог Рязанской области (Рязань, Россия)

Чернявский Александр Михайлович, генеральный директор Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, д.м.н., проф. (Новосибирск, Россия)

Чернявский Михаил Александрович, заведующий НИО сосудистой и интервенционной хирургии, главный научный сотрудник, сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ им. Алмазова» МЗ РФ, д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

Шария Мераб Арчилевич, ведущий научный сотрудник отдела томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им И.М. Сеченова. (Москва, Россия)

Шалаев Сергей Васильевич, заведующий кафедрой, заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н., главный специалист-кардиолог департамента здравоохранения Тюменской области, главный кардиолог Уральского ФО (Тюмень, Россия)

Шмальц Антон Алексеевич, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, д.м.н. (Москва, Россия)

Список сокращений

NT-proBNP	N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
PaO ₂ / PaCO ₂	парциальное давление кислорода/ углекислого газа в артериальной крови
NO	оксид азота
NYHA	(New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация сердца
ppm	(parts per million) частиц NO на миллион в газовой смеси
SvO ₂	сатурация O ₂ венозной крови
ППП	площадь правого предсердия
VD/VT	объем мертвого пространства дыхательного объема
ABC/АЧТВ	активированное время свертывания/ активированное частичное тромбопластиновое время
АПГ	ангиопульмонография
АРЭ	антагонисты рецепторов эндотелина
ДЗЛА	давление заклинивания в легочной артерии
ДЛА/ срДЛА	давление в легочной артерии/ среднее давление в легочной артерии
ДПП	давление в правом предсердии
ЕД	единицы
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИФДЭ5	ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5
КПОС	катетеризация правых отделов сердца
КТ/МСКТ	компьютерная томография/ мультиспиральная КТ
ЛАГ/ ЛГ	легочная артериальная гипертензия/ легочная гипертензия
ЛА	легочная(ые) артерия(и)
ЛЖ	левый желудочек
ЛСС	легочное сосудистое сопротивление
ЛЭЭ	легочная эндартерэктомия
МНО	международное нормализованное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография

НМГ	низкомолекулярные гепарины
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПЖ	правый желудочек
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
РФП	радиофармпрепарат
РЧА	радиочастотная абляция
СВ/ СИ	сердечный выброс/ сердечный индекс
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
Т6МХ	тест 6-минутной ходьбы
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХТЭБ	хроническая тромбоэмболическая болезнь
ХТЭЛГ	хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЭКГ	электрокардиография
ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭТ-1	эндотелин-1
ЭхоКГ	эхокардиография

1. Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – редкая тяжелая форма легочной гипертензии вследствие тромботической/ эмболической обструкции легочных артерий, которая обычно является поздним осложнением острой тромбоэмболии в систему легочной артерии (ТЭЛА) [14,26,44,66]. Организованные тромботические массы вызывают стенозирование/ обструкцию легочных артерий эластического типа, что приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии. В отличие от других форм патологии ХТЭЛГ является потенциально излечимым заболеванием с помощью хирургического лечения - легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ); технически неоперабельным пациентам показана специфическая терапия и, при технической возможности, эндоваскулярное лечение - баллонная ангиопластика (БАП) легочных артерий.

В 2015г. в РФ были одобрены первые Российские рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ [20,21]. В 2019г. экспертами стран Евразийского содружества разработаны единые рекомендации по диагностике и лечению ЛГ [24].

Основной задачей при разработке настоящего документа явился анализ национальных и международных рекомендаций и руководств по ХТЭЛГ, данных современных регистров, рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), консенсусных документов, опубликованных за последние годы с целью улучшения диагностического процесса и лечения данной категории больных.

Евразийские рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ призваны улучшить раннюю диагностику этой тяжелой патологии, своевременно выявить операбельных пациентов и выбрать оптимальную лечебную стратегию. Практическое руководство предназначено для широкого спектра специалистов- терапевтов, кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов, пульмонологов, ревматологов, врачей общей практики.

Рекомендации по диагностике и лечению предложены в соответствие с классом рекомендаций и уровнем доказательности (*табл.1.1.*).

Таблица 1.1. Классы и уровни доказательности рекомендаций

Класс рекомендаций	
Класс I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными.
Класс II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/ пользе лечения
Класс II а	Соотношение данных/ мнений в пользу эффективности/ пользы лечения
Класс II б	Соотношение данных/ мнений в отношении эффективности/ пользы не установлены.
Класс III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным.
Уровни доказательности	
Уровень А	Данные получены по результатам множества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или мета-анализов.
Уровень В	Данные получены по результатам одного РКИ или масштабных исследований с неопределенными результатами.
Уровень С	Единое мнение экспертов и/или данные небольших неконтролируемых исследований, ретроспективных исследований, регистров.

2. Определение и классификации

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия - прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ), при которой хроническая обструкция крупных/ средних ветвей легочных артерий и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [20,66,109].

Диагноз ХТЭЛГ устанавливается при наличии триады критериев:

1. прекапиллярная ЛГ по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт.ст.; давление заклинивания в

легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт.ст.; легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 ЕД Вуда;

2. как минимум один сегментарный дефект перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких; хронические/ организованные тромбы/ эмболы в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные лёгочные артерии) по данным ангиопульмонографии при компьютерной томографии (КТ) или селективной ангиопульмонографии (АПГ) при КПОС;
3. эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении не менее 3-х месяцев [20,26,46,86].

Подтверждение наличия вышеуказанных критериев, включая сроки проведения эффективной антикоагулянтной терапии, необходимо для дифференциальной диагностики ХТЭЛГ от подострой ТЭЛА [63,67,73]. У ряда пациентов, особенно в случае одностороннего поражения лёгочных артерий (ЛА), могут иметь место нормальные показатели легочной гемодинамики в покое, несмотря на наличие симптомов заболевания. Эти больные составляют группу хронической тромбоэмболической болезни (ХТЭБ), у которых должны рассматриваться хирургические и интервенционные методы лечения ХТЭЛГ [14,74,109].

В современной клинической классификации ЛГ ХТЭЛГ, наряду с другими обструкциями ЛА (опухоли, сосудистые аномалии, эмболы), относится к группе 4 (*табл. 2.1.*) [24,66].

Таблица 2.1. Клиническая классификация легочной гипертензии группы 4

ЛГ вследствие обструкции легочных артерий
1. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
2. Другие обструкции легочной артерии: 2.1. Ангиосаркома 2.2. Другие внутрисосудистые опухоли 2.3. Артериит 2.4. Врожденные аномалии (стенозы легочной артерии) 2.5. Паразитарные заболевания

Функциональная классификация ЛГ (ВОЗ) – это адаптированный вариант классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) для больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (*табл. 2.2.*) [13,19,48].

Таблица 2.2. Функциональная классификация

Класс I	Отсутствуют ограничения физической активности. Обычные физические нагрузки не вызывают появления одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс II	Отмечается некоторое снижение физической активности. В покое пациенты чувствуют себя комфортно, однако обычные физические нагрузки сопровождаются появлением одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс III	Физическая активность значительно ограничена. Небольшие физические нагрузки вызывают появление одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс IV	Пациенты не способны переносить любую физическую нагрузку без появления вышеуказанных симптомов. Симптомы могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

3. Эпидемиология и прогноз

ХТЭЛГ- редкое заболевание с распространенностью 8–40 случаев на 1 млн. населения, заболеваемостью 5–10 случаев на 1 млн. населения в год, однако точные эпидемиологические данные в различных странах Евразийского содружества и мире в настоящее время отсутствуют [20,22,44]. По данным зарубежных наблюдений, в спектре различных форм ЛГ на долю пациентов с ХТЭЛГ приходится около 1,5–3%, среди пациентов с прекапиллярными формами ЛГ - около 25% [48].

Считается, что истинная распространенность ХТЭЛГ может быть значительно выше, поскольку у 50–60% больных в анамнезе не имеется данных о перенесенной ТЭЛА или тромбозе глубоких вен нижних конечностей, что затрудняет своевременную диагностику [37,43].

Как позднее осложнение острой ТЭЛА, ХТЭЛГ развивается у 0,1-9,1% больных в течение первых двух лет после перенесенного эпизода [36,56,58]. В большинстве исследований частота развития ХТЭЛГ оценивалась в течение первых 1-2 лет после перенесенной острой ТЭЛА, хотя дебют заболевания может быть отсрочен вследствие постепенного развития и прогрессирования дистальной васкулопатии [35,70,84].

ХТЭЛГ встречается практически во всех возрастных группах, диагноз чаще устанавливается в возрасте 45-60 лет без отчетливого преобладания женщин в отличие от легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [23,38]. У детей данная патология встречается редко. Продолжительность периода от возникновения первых симптомов до установления диагноза в экспертных центрах составляет около 14 месяцев [22,77,78].

По данным российского регистра ЛАГ и ХТЭЛГ в 15 центрах РФ (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 [23].

При отсутствии лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный и 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% [14,20]. По данным международного регистра ХТЭЛГ, трехлетняя выживаемость больных после ЛЭЭ составила 89%, в то время как при неоперабельных формах - 70% [42]. По данным российского регистра, в результате рационального применения специфической терапии у неоперабельных больных с ХТЭЛГ 5-летняя выживаемость достигает 93% [23].

4. Факторы риска

Острая ТЭЛА является триггером развития и прогрессирования ХТЭЛГ, однако анамнестические сведения о перенесенном эпизоде имеются лишь у 50-60% пациентов с верифицированным диагнозом [66,67]. По данным российского регистра, у 53% с ХТЭЛГ в анамнезе имелись указания на перенесенную ТЭЛА и/или тромбоз глубоких вен нижних конечностей [23].

Независимыми факторами риска, ассоциированными с развитием ХТЭЛГ, являются: перенесенная спленэктомия, вентрикуло-венозные шунты для лечения гидроцефалии, установка центральных внутривенных катетеров или электродов электрокардиостимулятора, заместительная терапия гормонами щитовидной железы, онкологические и хронические воспалительные заболевания (*табл.4.1.*) [20,42,66].

Для пациентов с ХТЭЛГ характерно наличие II, III или IV группы крови, при которых, как правило, выявляются повышенные уровни фактора Виллебранда и фактора VIII [58,73]. Примерно у 10% больных ХТЭЛГ выявляется волчаночный антикоагулянт, у 20%-антифосфолипидные антитела и/или волчаночный антикоагулянт [20]. Нарушения фибринолиза не характерны.

При анализе факторов риска развития ХТЭЛГ в период диагностики острой ТЭЛА в качестве предикторов формирования ЛГ выступали: молодой возраст пациентов и наличие крупных дефектов перфузии по данным сцинтиграфии легких в период острой ТЭЛА [6,67,105]. Наследственная тромбофилия или анамнестические указания в пользу венозных

тромбозов не были связаны с формированием ХТЭЛГ. Неадекватная антикоагулянтная терапия, большой объем тромботических масс, сохранение остаточных тромбов и рецидивы ТЭЛА вносят вклад в развитие ХТЭЛГ. Однако при изучении независимых предикторов ХТЭЛГ спустя 12 мес. после перенесенной ТЭЛА вид терапии (тромболитики или гепарины) не влиял на частоту заболевания [46,73].

Таблица 4.1. Факторы риска ХТЭЛГ

<p style="text-align: center;">Заболевания и состояния, ассоциированные с ХТЭЛГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спленэктомия • Вентрикуло-предсердные шунты (для лечения гидроцефалии) • Центральные внутривенные катетеры и электроды ЭКС • Хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника) • Онкологические заболевания • Заместительная гормональная терапия при гипотиреозе 	<p style="text-align: center;">Факторы риска развития ХТЭЛГ, выявленные в период диагностики острой ТЭЛА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Молодой возраст • Перенесенная ТЭЛА • Идиопатическая ТЭЛА (отсутствие провоцирующих факторов) • Крупный дефект перфузии • Повторная ТЭЛА
<p style="text-align: center;">Факторы риска, выявленные в период диагностики ХТЭЛГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Группа крови II/ III/ IV • Тромбофилия • Крупный дефект перфузии 	<p style="text-align: center;">Плазменные факторы риска, ассоциированные с ХТЭЛГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Антифосфолипидный синдром • Гемоглобинопатии • Мутации фактора V • Повышенные уровни фактора VIII • Повышенные уровни липопротеина (а)

5. Этиология, морфология, патогенез

При ХТЭЛГ не обнаруживается генетического субстрата заболевания [20,77,109]. Основой патобиологических процессов является формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые позднее фиброзируются, что приводит к механической обструкции крупных и средних ветвей легочных артерий (*рис.1*) [58,107]. Начальное повышение давления в легочной артерии (ДЛА) вызывает ремоделирование микроциркуляторного русла легких, что способствует прогрессированию ЛГ даже при отсутствии повторных тромбоэмболических событий. Финалом заболевания, как и при других формах ЛГ, становится тяжелая дисфункция правого желудочка (ПЖ) и ХСН [47,108].



Рисунок 1. Патогенез хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Современные концепции патогенеза рассматривают вклад нарушений коагуляции (повышенный уровень фактора свертывания крови VIII, фибриногена; смешанные дефекты коагуляции), дефицит факторов противосвертывающей системы крови, наличие группы крови II-IV, нарушения разрешения/ лизиса тромботических масс (инфекция, воспаление, гематологическими или аутоиммунными заболеваниями) (рис. 1) [26,44,48,58,109].

Считается, что ТЭЛА представляет собой острый эпизод с очевидным обратимым течением в случае эффективного тромболизиса. В ходе проспективного наблюдения у 57% и 52% больных, перенесших острую ТЭЛА, по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии и КТ легких соответственно обнаруживаются значительные нарушения перфузии [72,105]. Скрининг ХТЭЛГ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) позволил выявить признаки повышения ДЛА и/ или перегрузки ПЖ у 2-44% пациентов [35,77]. Спустя 12 мес. после перенесенной ТЭЛА заболевание чаще развивалось у больных при систолическом ДЛА (СДЛА) > 50 мм рт.ст. в период острого эпизода [44,67]. ХТЭЛГ развивается при общей степени стенозирования легочного сосудистого русла на 50-60% [14].

Течение ХТЭЛГ после острой ТЭЛА представляет собой сложный процесс, инициированный механической обструкцией ЛА эластического типа (лёгочный ствол; долевые, сегментарные, субсегментарные ЛА). Организованные тромботические массы сохраняются в просвете легочных сосудов, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, и плотно спаиваются с медией сосудистой стенки, замещая собой интиму [10,46].

Патологические изменения в крупных ветвях ЛА приводят к обструкции различной степени выраженности, а также к формированию соединительнотканых структур в виде внутрисосудистых мембран, сетей, перетяжек, препятствующих кровотоку [98,107].

Морфологическим субстратом ХТЭЛГ являются не только организованные тромбы в проксимальных легочных артериях (магистральные, долевыe и сегментарные), но и изменения дистального легочного сосудистого русла, подобные таковым при ЛАГ [14,26,44].

В процессе развития заболевания формируются анастомозы между ветвями бронхиальной артерии и прекапиллярными легочными артериолами. Приобретенные сосудистые сообщения между бронхиальными артериями и легочными артериями способствуют ремоделированию последних. Поражения мелких артерий возникают в зонах обструктивных поражений, при этом в качестве триггеров могут выступать не разрешившиеся тромботические массы. Повреждение сосудистой стенки дистальнее окклюзий связывается с феноменом сдвига в условиях усиленного коллатерального кровотока из бронхиальных и системных артерий с высоким давлением [46,107].

В отличие от острой ТЭЛА при ХТЭЛГ отсутствует линейная зависимость между степенью повышения ЛСС и выраженностью обструктивного поражения лёгочных сосудов [14,22]. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ также являются генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование мелких лёгочных артерий и артериол.

Тромбоэмболии легочной артерии или тромбозы *in situ* могут возникать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании локальных тромбозов при ХТЭЛГ [13,20,54]. В большинстве случаев остается неясным, являются ли тромбоз и дисфункция тромбоцитов причиной или следствием заболевания. Воспалительные инфильтраты, как правило, обнаруживаются в морфологическом материале, полученном при тромбэндартерэктомии. Частое выявление патологии иммунной системы, онкологических заболеваний, хронических инфекций указывает на участие в патогенезе ХТЭЛГ воспалительных и иммунных механизмов [67,73].

Выраженность микроваскулопатии оказывает существенное влияние на тяжесть ХТЭЛГ и послеоперационные результаты, и, следовательно, оценка поражений мелких легочных сосудов может обеспечить достижение оптимальных результатов лечения. Дальнейшие исследования в этой области позволят выявить пациентов с наилучшими результатами лечения при применении трех доступных стратегий лечения (ЛЭЭ,

медикаментозная терапия и БАП ЛА), а также разработать новые методы лечения, предотвращающие прогрессирование заболевания до стадии необратимой дисфункции ПЖ.

6. Диагностика

Стратегия диагностики ХТЭЛГ основана на комплексном обследовании пациентов с целью установления диагноза ЛГ, проведения дифференциально-диагностического поиска, оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов, определения тактики лечения и решения вопроса о технической операбельности [7,14,27,40]. Целесообразно выделять четыре этапа диагностического процесса (*рис.2*):

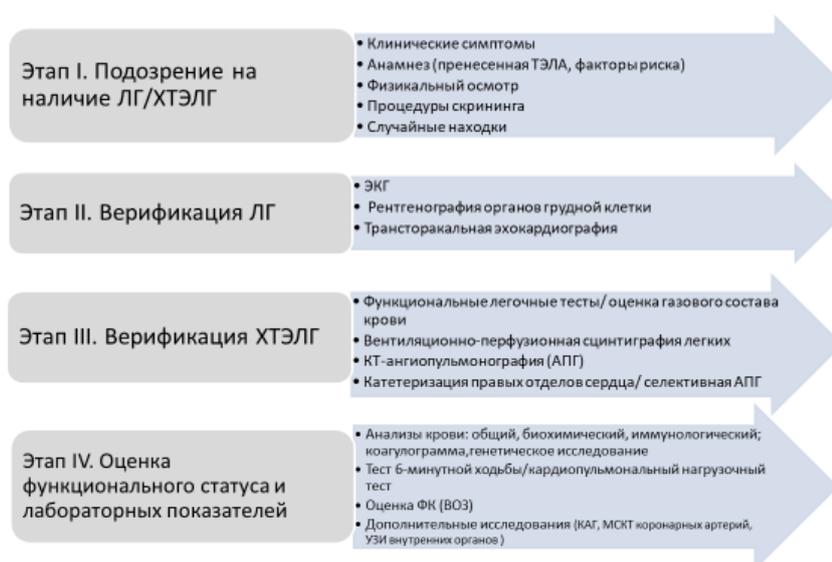


Рисунок 2. Алгоритм диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

6.1. Этап I. Подозрение на наличие ЛГ/ ХТЭЛГ как предварительный диагноз

ХТЭЛГ следует подозревать у каждого пациента с симптомами и признаками ЛГ неясного генеза даже при отсутствии перенесенного эпизода ТЭЛА. Сложности ранней диагностики 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. [23,70,78]. По данным Российского регистра, диагноз ХТЭЛГ у пациентов устанавливается спустя 12,8 [2,5;43,2] мес. после дебюта симптомов [23]. При этом 77% из них имеют функциональный класс (ФК) III/IV (ВОЗ). У 63% больных отмечается сопутствующая: артериальная гипертензия, у 24%- ожирение, у 11%- ишемическая болезнь

сердца (ИБС), что может привести к формированию посткапиллярного компонента ЛГ, у 53% больных имеется тромбоз глубоких вен в анамнезе [18,38,103].

Клинические симптомы

Клиническая картина ХТЭЛГ сходна с другими формами ЛГ [19,20,54,77]. Основные симптомы и признаки включают: (1) одышку при физической нагрузке, (2) клинические проявления острой ТЭЛА (внезапная одышка, боль в груди, обморок), (3) клинические симптомы тромбоза глубоких вен нижних конечностей (отек и боль в ноге), (4) сосудистые шумы над легкими, (5) аускультативные признаки, указывающие на наличие ЛГ (акцент II тона над легочной артерией, систолический шум над мечевидным отростком, шум Грэхема Стилла) (*табл. 6.1.*)[46].

Одышка при выполнении физических нагрузок инспираторного характера является наиболее частой жалобой пациентов в дебюте заболевания вследствие увеличения вентиляции мертвого пространства и снижения прироста сердечного выброса (СВ) [13,20]. По данным российского регистра, одышка в дебюте заболевания и к моменту верификации диагноза отмечается у 92% и 98% больных соответственно [23]. Симптомами заболевания являются: повышенная утомляемость (79% больных на момент установления диагноза); боли в области сердца (44%), часто маскирующие стенокардию; головокружения (53%) и синкопальные состояния (12%), кашель (60%) и кровохарканье (24%). Указанные симптомы неспецифичны, сопутствующие сердечно-сосудистые и легочные заболевания могут затруднять диагностику ХТЭЛГ, поскольку часто симптоматика расценивается как проявление основной патологии [14,58]. На поздних стадиях течения заболевания наблюдаются признаки развернутой правожелудочковой сердечной недостаточности, которые у 68% отмечаются при верификации диагноза [46].

Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями

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 [13,19]. 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

Отеки голеней и стоп, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции ПЖ, нарастании степени трикуспидальной недостаточности. Для оценки

клинического течения ХТЭЛГ и эффективности терапии необходимо количественно оценивать толерантность к физическим нагрузкам (функциональный класс (ФК), тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ), кардиопульмональный нагрузочный тест) [14,20].

Анамнестические сведения

У всех больных с подозрением на наличие ХТЭЛГ следует оценивать спектр сопутствующей патологии и факторы риска заболевания (*табл.6.1.*). У ряда больных отмечается семейный анамнез внезапной смерти, сердечно-сосудистой патологии и повышенной склонности к тромбообразованию [46,48].

Таблица 6.1. Рекомендации по первичной диагностике у больных с ХТЭЛГ (этап I)

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется осуществлять сбор жалоб, полных сведений медицинского и семейного анамнеза у всех пациентов с подозрением на наличие ЛГ/ХТЭЛГ [19,20,48].	I	C
Пациентам после перенесенной острой ТЭЛА или рецидива при появлении одышки и др. симптомов рекомендуется проведение диагностических процедур для исключения ХТЭЛГ [20,46,66].	IIa	C
Стабильным пациентам с признаками выраженной ЛГ в период острой ТЭЛА диагностика ХТЭЛГ должна проводиться спустя 3 месяца от начала эффективной антикоагулянтной терапии [20,46,66].	I	C
Проведение скрининга ХТЭЛГ не рекомендуется бессимптомным пациентам после перенесенной острой ТЭЛА [20,46,66,109].	III	C

Объективным доказательством перенесенной ТЭЛА является дебют одышки при наличии клиники тромбоза вен нижних конечностей, который является источником эмболии в 90% случаев. Примерно у 50% больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей при обследовании может выявляться бессимптомная ТЭЛА [73]. О развитии ХТЭЛГ можно судить не ранее чем через 2-3 мес. после острого эпизода [14,54]. Одним из доказательств перенесенной ТЭЛА становится совпадение по времени клиники тромбоза вен нижних конечностей и появления одышки. У большинства больных в первые месяцы после ТЭЛА можно выявить стабильный малосимптомный период. Единственным надежным доказательством перенесенной ТЭЛА могут быть данные перфузионной сцинтиграфии или КТ легких, проведенной во время острого эпизода [1,8]. Постепенное начало заболевания и нарастание симптоматики не позволяют исключить тромбоэмболический генез ЛГ.

При физикальном осмотре пациентов с ХТЭЛГ может определяться цианоз. При развитии ХСН по большому кругу кровообращения отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит [13,19,46]. Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над легочной артерией, пансистолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грэхема Стилла (*табл.6.1.*) [20,30].

6.2. Этап II. Верификация диагноза ЛГ

Электрокардиография (ЭКГ) - обязательный метод диагностики у больных с подозрением на наличие ХТЭЛГ, позволяет выявить признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия (р-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо (*табл.6.2.1*) [16,48].

Таблица 6.2.1. Рекомендации по инструментальной диагностике у больных с ХТЭЛГ (этап II)

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение электрокардиографии всем больным с ХТЭЛГ при первичной диагностике и на визитах наблюдения [19,20,46].	I	C
Рекомендуется проведение синтезированной векторкардиографии у больных с подозрением на ЛГ и в динамике для оценки эффективности терапии [3,20,24].	IIa	C
Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки всем больным с ХТЭЛГ при первичной диагностике и на визитах наблюдения [19,20,24].	I	C
Рекомендуется оценивать вероятность наличия ЛГ по данным трансторакальной ЭхоКГ у всех больных с подозрением на ХТЭЛГ на основании определения скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных факторов риска [20,24,48].	I	C
При высокой и средней вероятности наличия ЛГ больным с подозрением на ХТЭЛГ рекомендуется дообследование для подтверждения диагноза, включая катетеризацию правых отделов сердца и селективную АПГ [20,24,66,109].	IIa	B

С целью повышения диагностической информативности ЭКГ в последние годы применяется метод синтезированной векторкардиографии (*табл.6.2.1.*) [3,13]. Особое внимание исследователей привлекают интегральные ЭКГ-показатели — пространственный угол QRS-T и желудочковый градиент VG. У пациентов с прекапиллярной ЛГ оба показателя имели статистически значимые корреляции с площадью правого предсердия (СПП) как предиктором неблагоприятного прогноза [17].

Рентгенография органов грудной клетки рекомендуется всем больным с вероятным диагнозом ЛГ, поскольку позволяет выявить интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, а также судить о тяжести ЛГ (*табл. 6.2.1.*). Основными рентгенологическими признаками ЛГ являются взбухание ствола и левой ветви ЛА, которые формируют в прямой проекции П дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца [19,48]. У больных ХТЭЛГ выявляются признаки, указывающие на наличие тромбов в крупных ветвях ЛА-расширение ствола и главных ветвей ЛА, симптом деформации и укорочения корня. Специфическим признаком является обеднение легочного рисунка в зоне нарушенного кровоснабжения.

Трансторакальная эхокардиография считается наиболее доступным неинвазивным методом диагностики ЛГ. Ценность ЭхоКГ обусловлена тем, что, являясь методом первой линии в диагностическом поиске, позволяет не только оценить уровень ДЛА, но и дает важную информацию о причинах ЛГ. С помощью ЭхоКГ проводится дифференциальная диагностика между болезнями миокарда, клапанными и врожденными пороками сердца и т.д. [2,13,45]. ЭхоКГ не дает возможность достоверно отличить ХТЭЛГ от других форм прекапиллярной ЛГ, а отсутствие характерных эхокардиографических показателей не исключает диагноз ХТЭЛГ. Исключение составляют редкие случаи визуализации тромбов в правых отделах сердца, стволе и ветвях ЛА в непосредственной близости от бифуркации, когда диагноз заболевания становится более очевидным, хотя и в этом случае возможен вариант развития тромботических осложнений в сосудах малого круга кровообращения при идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) (тромбоз *in situ*). Длительный хронический патологический процесс в ЛА при ХТЭЛГ приводит к развитию ремоделирования правых отделов сердца, однако выраженность этих изменений связана с успешностью проводимого лечения, рецидивами ТЭЛА и компенсаторными возможностями сосудов малого круга кровообращения.

Роль ЭхоКГ является особенно важной в определении тяжести больного с ХТЭЛГ. В ряде случаев ЭхоКГ- картина неотличима от таковой у больных с идиопатической ЛГ, а в других – от практически здоровых пациентов. Иногда отсутствуют признаки, указывающие на систолическую дисфункцию и повышение давления в ПЖ и ЛА, и только более выраженное нарушение диастолической функции ПЖ в сравнении с левым желудочком (ЛЖ) по данным метода тканевой миокардиальной доплерографии свидетельствует о заинтересованности правых отделов сердца. К таким параметрам относятся: скорость тканевого пика быстрого наполнения ПЖ от кольца трикуспидального клапана в раннюю диастолу ($E'_{\text{ТК}} < 9$ см/с), соотношение E пика транстрикуспидального

потока к E' тканевому ($E/E'_{\text{тк}} > 4$), уменьшается скорость систолического пика ($S < 10$ см/с) [22]. Эти малые патологические ЭхоКГ-признаки, требуют дообследования и уточнения диагноза с помощью сцинтиграфии легких и/или КТ.

В **табл. 6.2.2.** представлены критерии вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных признаков ЛГ [13,20,48].

Таблица 6.2.2. Вероятность легочной гипертензии на основании данных эхокардиографии

Скорость трикуспидальной регургитации, м/сек	Наличие дополнительных ЭхоКГ-признаков	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
$\leq 2,8$ или не измеряется	нет	низкая
$\leq 2,8$ или не измеряется	да	средняя
2,9-3,4	нет	средняя
2,9-3,4	да	высокая
$> 3,4$	не требуется	высокая

Таблица 6.2.3. Дополнительные эхокардиографические признаки легочной гипертензии

А: правый желудочек	В: легочная артерия	С: нижняя полая вена и правое предсердие
ПЖ/ЛЖ базальный диаметр $> 1,0$	Систолическое время ускорения потока в выходном тракте ПЖ < 105 м/с или среднесистолический пик	НПВ $> 2,1$ см ($< 50\%$) ($< 20\%$ на спокойном дыхании)
Парадоксальное движение МЖП; индекс эксцентричности ЛЖ $> 1,1$ в систолу и/или диастолу)	Скорость раннего пика диастолической регургитации $> 2,2$ м/с	площадь ПП в систолу > 18 см ²
-	Диаметр ЛА > 25 мм	-

Примечание: ЛА – легочная артерия; ЛЖ- левый желудочек; МЖП- межжелудочковая перегородка; ПЖ – правый желудочек; ПП -правое предсердие; НПВ – нижняя полая вена.

Если при ЭхоКГ выявлена низкая вероятность ЛГ, диагноз может быть исключен (*табл. 6.2.2.*). Тем не менее, в таких случаях рекомендуется проведение ЭхоКГ в динамике, если у больного имеются факторы риска ХТЭЛГ или перенесённая ТЭЛА в анамнезе. Если вероятность ЛГ оценивается как средняя, требуется детальное обследование при наличии факторов риска ЛГ, включая КПОС. Если вероятность ЛГ оценивается как высокая, КПОС рекомендуется во всех случаях для подтверждения диагноза [13,46,109].

6.3. Этап III. Верификация диагноза ХТЭЛГ

Для определения клинической группы ЛГ необходимо провести легочные функциональные тесты с оценкой газового состава артериальной крови, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, КТ легких с АПГ (*табл.6.3.1.*).

Легочные функциональные тесты позволяют выявить обструктивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких [19]. Для больных характерно уменьшение диффузионной способности легких в отношении монооксида углерода (40-80% от нормы) вследствие снижения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или незначительно сниженное P_{aO_2} и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции P_{aCO_2} . Примерно у 20% пациентов ХТЭЛГ могут наблюдаться умеренные рестриктивные нарушения, что, по-видимому, связано с рубцеванием паренхимы вследствие перенесенных ТЭЛА [20,46]. Часто у больных выявляется гипоксемия вследствие дисбаланса вентиляции и перфузии, а также снижение насыщения кислородом смешанной венозной крови, что обусловлено снижением СВ [13,58]. В отличие от пациентов с психогенной гипервентиляцией, при ХТЭЛГ неэффективная вентиляция обусловлена обструкцией легочных сосудов: наблюдаются повышенные альвеолярно-капиллярные градиенты кислорода и углекислого газа [54,110]. Гипервентиляцию при ХТЭЛГ традиционно приписывают усиленной «истощенной» вентиляции, то есть гипоперфузии хорошо вентилируемых альвеол. Объем мертвого пространства дыхательного объема (VD/VT) при пиковой нагрузке позволяет прогнозировать развитие ХТЭЛГ после легочной эмболии, показатели улучшаются после ЛЭЭ и консервативного лечения [54].

При планировании дополнительных методов обследования у пациентов с ХТЭЛГ следует учитывать, что поиск скрытых источников ТЭЛА затруднен, требует значительных затрат и часто не приводит к результату. В большинстве случаев, помимо исследования вен нижних конечностей, рекомендуется ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (для исключения объемных образований) и вен брахиоцефальной

системы (в случаях перенесенных катетеризаций центральных вен, а также заболеваний, связанных со снижением активных движений в зоне верхнего плечевого пояса/ верхних конечностей. Следует рассмотреть проведение чреспищеводной ЭхоКГ в случае наличия фибрилляции предсердий, не сопровождавшейся приемом антикоагулянтов.

Таблица 6.3.1. Рекомендации по инструментальной диагностике у больных с ХТЭЛГ (этап III)

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение легочных функциональных тестов для выявления обструктивных или рестриктивных изменений с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких больным с подозрением на ХТЭЛГ [19,20,24].	I	C
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения хронической ТЭЛА [19,20,24,48].	I	C
В случае невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии рекомендуется сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ легких [20,24].	IIa	C
Рекомендуется проведение КТ-ангиопульмонографии всем больным с подозрением на ХТЭЛГ [20,24,66,10].	I	C
Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии больным с ХТЭЛГ для оценки структурно-функциональных изменений сердца и легочных сосудов [19,20,24,54].	IIa	C
Проведение селективной ангиопульмонографии в сочетании с катетеризацией правых отделов сердца рекомендуется при обследовании больных с ХТЭЛГ [19,20,24,54].	I	C
Рекомендуется проведение коронарной ангиографии у всех больных с ХТЭЛГ при наличии факторов риска ИБС в плане предоперационной подготовки к ЛЭЭ [20,48,66].	I	C
Проведение УЗИ органов брюшной полости рекомендуется больным с ХТЭЛГ для исключения патологии печени и/ или портальной гипертензии, объемных образований [19,20,46].	I	C
Больным с ХТЭЛГ для исключения тромбозов рекомендуется дуплексное сканирование вен нижних конечностей, после катетеризаций центральных вен - вен брахиоцефальной системы [20].	I	C

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия является методом скрининга для исключения рецидивирующей тромбоэмболии как причины ЛГ [1,14,105]. Термин является

общепринятым для обозначения радионуклидного исследования легких с целью выявления признаков ТЭЛА, хотя фактически эти два вида сцинтиграфии легких являются самостоятельными исследованиями и выполняются с различными радиофармпрепаратами (РФП).

В основе метода перфузионной сцинтиграфии легких лежит временная эмболизация артериоларно-капиллярного русла легких после внутривенного введения РФП на основе меченых макроагрегатов альбумина человеческой сыворотки, меченных технецием-99m (^{99m}Tc -МАО). Размеры получаемых меченых частиц составляют 10-40 мкм, что соответствует диаметру прекапиллярных артериол (20-25 мкм) или капилляров легких (8-10 мкм). Наличие зон отсутствия или снижения накопления РФП в легких свидетельствует о нарушении в них микроциркуляции (перфузии). Исследование абсолютно безопасно, поскольку при его выполнении эмболизируется не более 0.1-0.3% объема капилляров. Введение РФП, в отличие от контрастных препаратов, не вызывает каких-либо побочных эффектов.

Вентиляционная (ингаляционная) сцинтиграфия легких выполняется для определения структурно-функционального состояния бронхиального дерева. В настоящее время данное исследование проводится с ингаляцией РФП в виде тонкодисперсного аэрозоля в течение нескольких минут, после чего происходит его временное оседание на поверхности бронхиального дерева и альвеолярных протоков. Последующее проведение сцинтиграфии позволяет оценить распределение РФП по воздухоносным путям легких, установить наличие поражений бронхиального дерева, приводящих к снижению воздушности зон легких или альвеолярной консолидации легочной ткани (ателектаз) с образованием бронхоэктазов и фиброза, или же наоборот, повышению воздушности легких (эмфизема). Все эти состояния могут проявляться нарушениями перфузии, которые необходимо отделить от нарушений перфузии при ТЭЛА. При этом следует отметить, что все изменения воздушности легких достоверно визуализируются и по данным мультиспиральной КТ (МСКТ). Даже при проведении низкодозной МСКТ без контрастирования, которая занимает несколько секунд, хорошо визуализируется анатомия легких и средостения, в том числе диаметр легочных артерий, наличие кальцинированных тромбов, что также является признаком легочной гипертензии, обусловленной ТЭЛА. По этой причине наиболее целесообразным подходом для выявления признаков ТЭЛА является выполнение только лишь перфузионной сцинтиграфии легких, с сопоставлением при необходимости с данными КТ.

Перфузионная сцинтиграфия легких является быстрым и гибким методом, позволяющим получить диагностический результат в течение 5 минут после введения РФП. Нормальная или явно патологическая картина перфузии легких в передней, задней и косых проекциях

позволяет быстро исключить или подтвердить наличие тромбоэмболии крупных ветвей легочных артерий. В таких случаях не требуется продолжения исследования по расширенному протоколу, в том числе исследования вентиляции или КТ. В сомнительных случаях, частота которых не превышает 2-3%, дополнительно производится запись в режиме однофотонной эмиссионной томографии, по возможности с одновременной КТ грудной клетки, что удлиняет время исследования на 10 минут, но значительно повышает его диагностическую точность.

Критерием диагностики тромбоэмболических нарушений является наличие перфузионных дефектов характерной треугольной формы, с основанием, направленным к внешнему контуру легких, соответствующих долевого и сегментарному строению легких, при практически неизмененных данных вентиляционной сцинтиграфии или КТ [13,66]. Изображения, получаемые при острой ТЭЛА и ХТЭЛГ, существенно различаются. Дефекты перфузии при острой ТЭЛА более четко очерчены и резко контрастируют с нормально кровоснабжаемой тканью. При ХТЭЛГ дефекты перфузии могут иметь более размытые контуры, однако они соответствуют долевым и сегментарной структуре легких и дихотомии легочных артерий. При перфузионной сцинтиграфии легких определяются даже мелкие субсегментарные дефекты перфузии, которые могут быть обусловлены поражением периферических артерий и артериол.

В целом, в диагностике рецидивирующей ТЭЛА чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90-100%, специфичность – 94-100% [20,46]. Отсутствие данных вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии при скрининге ЛГ может привести к установлению ошибочного диагноза ЛАГ. При недавнем анализе контроля качества Европейского регистра ЛАГ было показано, что у 43% включенных в него пациентов не было данных сцинтиграфии, а диагноз базировался на данных КТ-АПГ. В результате у некоторых пациентов с предположительным диагнозом ЛАГ имелась ХТЭЛГ, не выявленная по данным КТ вследствие ее недостаточной чувствительности в обнаружении патологии (51% против 96% у сцинтиграфии) [54]. Проведение сцинтиграфии легких сопряжено с меньшей лучевой нагрузкой, позволяет избегать возможных осложнений, связанных с внутривенным контрастированием, и имеет очевидные потенциальные преимущества с точки зрения стоимости при меньшей вероятности случайных находок.

Компьютерная томография и КТ-ангиопульмонография

КТ- картина хронической ТЭЛА может быть представлена окклюзиями и стенозами ЛА, эксцентрическими дефектами наполнения вследствие наличия тромбов, в том числе реканализованных [6,15]. КТ-АПГ проводится на спиральных компьютерных томографах

в фазу прохождения контрастного вещества через легочное артериальное русло. Из методологических особенностей следует отметить, что исследование должно быть проведено с использованием не менее чем 8- спирального томографа, с минимальным шагом (не более 3 мм) и толщиной среза (не более 1 мм) [20].

Тщательное сканирование должно охватить оба легких полностью— от верхушек до диафрагмальных синусов. Контрастное усиление правых отделов сердца и легочных артерий должно соответствовать или превышать степень контрастирования левых камер сердца и аорты. Выполнение второй, артериальной фазы сканирования рекомендуется всем больным старше 40 лет, особенно при наличии данных за артериальные тромбозы и ИБС в анамнезе. Современное программное обеспечение позволяет провести реконструкции изображений легочных артерий в любых плоскостях, построить проекции максимальной интенсивности и трехмерные изображения [8,54]. В большинстве случаев для уточнения характера поражения достаточно проанализировать поперечные срезы с использованием программы просмотра изображений, что позволяет определить наличие изменений не только в долевых и в сегментарных ветвях, но и в ряде субсегментарных артерий. Патологические изменения помимо наличия "старого" тромботического материала могут включать локальные утолщения стенки сосуда, сужения в устье сосудов и на их протяжении, окклюзии, внутрисосудистые структуры в виде мембран и перемычек. При выявлении изменений в нескольких ветвях легочных артерий можно сделать вывод о высокой вероятности тромбоэмболического характера ЛГ. Важно отметить, что разрешающая способность современных КТ-сканеров ограничена и не позволяет определять очень тонкие мембранные и тяжистые структуры в просвете ЛА, особенно если размеры объекта не превышают 2-3 мм. В ряде случаев развивается кальцификация "старого" тромботического материала, и КТ может оказать неоценимую помощь в определении локализации кальциноза.

Данные КТ-АПГ должны быть записаны на электронный носитель или компакт-диск (в виде файлов DICOM или аналогов) для возможности «динамичного» посрезового просмотра с использованием персонального компьютера. Запись исследования на рентгеновскую листовую пленку малоинформативна. КТ позволяет выявить не только стенотические изменения сосудов легких, но и нарушения перфузии легочной ткани по характеру контрастирования паренхимы. В некоторых случаях контрастирование паренхимы настолько неравномерно, что на сканах определяется мозаичное контрастирование. Четко выраженная мозаичность сегментов обычно свидетельствует о хорошем прогнозе оперативного лечения. Контрастирование исключительно прикорневых зон не является истинной мозаичностью и нередко наблюдается при микрососудистых формах ЛГ [14,15,66].

Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, КТ позволяет

диагностировать и другие заболевания легких. Помимо состояния артериального русла, КТ может дать исчерпывающую информацию обо всех внутригрудных структурах, что важно для подтверждения диагноза и построения плана оперативного лечения. Перед выполнением операции следует учитывать состояние легочной паренхимы, бронхиального дерева, легочных вен. Нередко у больных ХТЭЛГ отмечается умеренное увеличение внутрилегочных и средостенных лимфатических узлов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется у больных с ЛГ для оценки структурных и функциональных изменений сердца и легочных сосудов, но обычно не используется в рутинной практике. Главными преимуществами метода являются: трехмерный способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови [15,33]. МРТ с контрастированием позволяет получить уникальную информацию о структуре миокарда, с высокой точностью выявить участки некроза и фиброза миокарда [76].

К недостаткам МРТ относится высокая стоимость, частое появление артефактов, менее высокое пространственное разрешение, чем у КТ. МРТ может быть применена для оценки функции ПЖ при противоречивых данных ЭхоКГ и недостаточной визуализации ПЖ. Метод МРТ является "золотым" стандартом в определении объемов полостей сердца, сократимости ПЖ и структуры миокарда. С помощью МРТ можно оценить и такой важный гемодинамический параметр у больных ХТЭЛГ, как СВ.

Для визуализации легочного русла используется внутривенное введение контрастного препарата на основе гадолиния с последующим сканированием в момент прохождения контрастного препарата через легочные артерии. Однако, диагностические возможности МР-ангиографии пока уступают КТ [32,54].

Посредством особых последовательностей МРТ можно оценить перфузию легочной ткани и визуализировать зоны нарушенной перфузии [54].

Инвазивная диагностика

Катетеризация правых отделов сердца необходима для подтверждения диагноза ЛГ/ХТЭЛГ и определения степени тяжести заболевания и эффективности проводимого лечения (*табл.6.3.1.*) [19,20,48]. Исследование должно проводиться на базе экспертного центра специалистом по рентгенэндоваскулярным вмешательствам с соответствующим опытом. В качестве венозного доступа чаще всего используются яремный или подключичный кубитальный, феморальный, что зависит от опыта центра. Тип венозного доступа

непосредственно влияет на риск развития периферического осложнения Среди имеющихся вариантов венозного доступа наиболее безопасным представляется кубитальный [93].

При проведении КПОС немаловажную роль играет техническая сторона процедуры, так преобразователь давления (камера), должна быть откалибрована и расположена на уровне средней подмышечной линии. От работы камеры напрямую зависит точность измерения основных показателей [69].

При проведении КПОС должны быть измерены следующие параметры: давление в правом предсердии (ДПП), давление в ПЖ и ДЛА, ДЗЛА и насыщение смешанной венозной крови кислородом (SvO_2) [78].

Диагноз ХТЭЛГ при подтверждении гемодинамических критериев прекапиллярной ЛГ и наличии множественных стенозирующих и/или окклюзирующих поражений ветвей ЛА [20,46]. Наибольшую техническую сложность и, при этом ценность, при проведении КПОС представляет определение ДЗЛА, которое является отражением давления в посткапиллярном легочном русле. Уровень ДЗЛА > 15 мм рт. ст. имеет место при патологии левых отделов сердца различной этиологии и заболеваниях, сопровождающихся повышенным давлением в легочных венах.

Для измерения параметров центральной гемодинамики используется катетер Свана-Ганца с раздуваемым баллоном на конце. Баллон позволяет катетеру “проплывать” с током крови через правые камеры сердца в легочную артерию до состояния “заклинивания” в мелких ветвях сосудистого русла, после чего через дистальный порт катетера регистрируется посткапиллярное давление. У больных с тяжелой ЛГ при определении ДЗЛА возникают трудности с проведением катетера в ЛА, из-за увеличенной полости ПЖ и наличия гемодинамически значимой недостаточности трикуспидального и легочного клапанов, а также сложности с заклиниванием из-за выраженной извитости легочных артерий и наличия участков тромбоза в дистальном русле. ДЗЛА рекомендуется измерять трехкратно в нескольких нижнедолевых ветвях на высоте нормального выдоха [112]. При сомнительном результате измерений, рекомендуется выполнять катетеризацию ЛЖ с определением конечно-диастолического давления [20,46].

На следующем этапе КПОС в обязательном порядке определяются три показателя: СВ, сердечный индекс (СИ) и ЛСС. Основными методами определения СВ являются: метод термодилуции и расчетный метод Фика. Наиболее широко в повседневной практике используется метод термодилуции ввиду простоты и быстроты выполнения, однако он часто демонстрирует существенную погрешность у больных с ЛГ при низкой фракции выброса, наличии выраженной трикуспидальной недостаточности и недостаточности клапана ЛА или при наличии патологического сброса крови при врожденных пороках сердца. Неточность

измерения СВ в этих случаях связана с тем, что создаются условия, при которых температура крови, регистрируемая датчиком, быстрее возвращается к исходной, имитируя высокий СВ. Тем не менее в настоящее время основным методом измерения СВ остается термодилуция [55,82].

Измерение СВ по методу Фика основано на определении разницы в содержании кислорода в артериальной и венозной крови малого круга кровообращения, а также одновременном определении потребления кислорода в минуту. При отсутствии спирометра потребность в кислороде вычисляется исходя из параметрических данных больного (непрямой метод Фика). В ряде случаев метод Фика также может демонстрировать существенные неточности при измерении СВ, например, при синдроме Рейно, когда ориентироваться на сатурацию артериальной крови при помощи пульсоксиметра не представляется возможным или при патологическом сбросе крови. Правильная оценка СВ позволяет определить величину ЛСС, которая является наиболее важным прогностическим фактором при выполнении операции ЛЭЭ.

При подозрении на ХТЭЛГ, селективная АПГ остается “золотым стандартом” диагностики и является обязательным этапом в рамках КПОС для определения типа поражения и отбора кандидатов на операцию ЛЭЭ [44,47].

При АПГ чрезвычайно важно добиться качественного изображения легочного сосудистого русла, для этого рекомендовано использовать достаточный объем и скорость введения контрастного вещества и выполнять съемку в режиме дигитальной субтракции. АПГ должна выполняться в двух проекциях для каждого легкого (прямой и боковой), на вдохе, с увеличением, позволяющем визуализировать все легкое, оценить степень нарушения субплевральной перфузии, детально изучить характер поражения каждой ветви (стеноз, линейные или сетчатые дефекты наполнения, тотальная обструкция) [95].

Оценка состояния сосудов легких у больных ХТЭЛГ при планировании хирургической или эндоваскулярной коррекции должна выполняться в режиме сопоставления данных инвазивной АПГ и КТ-АПГ [98].

В ходе подготовки к ЛЭЭ у пациентов старше 40 лет, одновременно с АПГ показано выполнение селективной коронарной ангиографии.

6.4. Этап IV. Оценка функционального статуса и лабораторных показателей

Функциональная способность Объективная оценка функциональной способности больных с ХТЭЛГ необходима для оценки тяжести заболевания и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии [13,19]. Для характеристики тяжести ХТЭЛГ оценивается ФК (ВОЗ) (*табл.6.4.1.*). Дистанция в Т6МХ обратно коррелирует с ФК. Тест

обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск летальности. Дистанция в Т6МХ является первичной конечной точкой в большинстве РКИ у больных с ХТЭЛГ и ЛАГ [14,48].

Кардиопульмональный нагрузочный тест

Хотя до настоящего времени отсутствуют убедительные данные проспективных наблюдений за крупными когортами больных, кардиопульмональный нагрузочный тест можно рассматривать в качестве перспективного дополнительного диагностического инструмента для оценки функционального статуса пациентов с ХТЭЛГ (*табл.6.4.1.*) [24,46,81]. В ретроспективном исследовании данные кардиопульмонального нагрузочного теста позволяли выявить ХТЭЛГ у больных после перенесенной ТЭЛА при отсутствии данных ЭхоКГ [109].

Лабораторная диагностика

Всем больным ХТЭЛГ в обязательном порядке должны проводиться рутинные лабораторные тесты: общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ) и биохимический (оценка функции почек, печени, липидного спектра, содержания белка, электролитов, уровня мочевой кислоты) анализы крови, коагулограмма, уровни D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии, оценка гормональной функции щитовидной железы, определение титра антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину) и уровня β 2-гликопротеина (*табл.6.4.1.*) [20,48].

При диагностике тромбофилических состояний особое внимание уделяется оценке антифосфолипидных антител, повышенного содержания фактора VIII, патологических изменений фибриногена и плазминогена, гомоцистеина [24,108]. Для исключения наследственной тромбофилии при подозрении на наличие ХТЭЛГ необходимо провести генетическое исследование [47]. Из генетических маркеров наибольшей значимостью обладают мутации протромбина, фактора V, липопротеина (a) [54,66].

Таблица 6.4.1. Рекомендации по оценке функционального статуса и лабораторных показателей у больных с ХТЭЛГ (этап IV)

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется оценка функционального класса в соответствии с функциональной классификацией ВОЗ у всех больных ХТЭЛГ при первичной диагностике и в ходе динамического наблюдения [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется проведение теста 6-минутной ходьбы всем больным ХТЭЛГ при первичной диагностике и в ходе динамического наблюдения [19,20,24.48].	I	A
Кардиопульмональный нагрузочный тест рекомендуется для выявления ХТЭЛГ у пациентов с симптомами после перенесенной ТЭЛА, а также оценки функционального статуса больных при первичной диагностике ХТЭЛГ и в ходе динамического наблюдения [24.54].	IIa	C
Рекомендуется проведение общего анализа крови с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ у всех больных ХТЭЛГ при первичной диагностике и динамическом наблюдении [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется проведение биохимического анализа крови (креатинин, натрий, калий, аспаргатаминотрансфераза (АСТ)/аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин, мочевиная кислота) у всех больных ХТЭЛГ при первичной диагностике и динамическом наблюдении [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется оценка коагулограммы, определение D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии у всех больных ХТЭЛГ при первичной диагностике и динамическом наблюдении [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется оценка титра антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, β 2-гликопротеин) после отмены антикоагулянтной терапии при подозрении на наличие ХТЭЛГ при первичной диагностике [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется генетическое исследование для исключения наследственной тромбофилии при подозрении на наличие ХТЭЛГ при первичной диагностике [20,24.48].	I	C

6.5. Диагностический алгоритм при подозрении на ХТЭЛГ

При подозрении на наличие ХТЭЛГ рекомендуется направлять больных в экспертный центр для дообследования и решения вопроса об операбельности [20,66]. В группу скрининга ХТЭЛГ входят все пациенты с историей перенесенной ТЭЛА [13,48,108]. Каждый пациент с ЛГ неясного генеза должен обследоваться для исключения ХТЭЛГ.

Больным в случае выявления клинических признаков и симптомов ЛГ рекомендуется проведение ЭхоКГ (*табл.6.3.2./ 6.3.3.*). Перфузионная сцинтиграфия легких в планарном

режиме (в 2-6 проекциях) или в томографическом режиме (однофотонная эмиссионная томография) является методом скрининга ХТЭЛГ первого ряда и рекомендуется для исключения заболевания, так как чувствительность метода значительно превышает таковую при КТ (рис.3) [1,107]. При выявлении нормальной перфузии легких диагноз ХТЭЛГ исключен. При низкой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ следует провести кардиопульмональный нагрузочный тест для оценки физической работоспособности и нарушений газообмена [109].



Рисунок 3. Диагностический алгоритм

При невозможности проведения вентиляционной сцинтиграфии рекомендуется сопоставить данные перфузионной сцинтиграфии и КТ легких. Отсутствие изменений легочной ткани – фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии указывает на ХТЭЛГ. В настоящее время существуют и другие методы оценки перфузии легочной ткани. МРТ, двухэнергетическая КТ, АПГ также могут быть проведены в перфузионном режиме с диагностической ценностью, близкой к классической сцинтиграфии, однако длительность и стоимость этих исследований значительно выше [14, 105]. Большой практический интерес вызывают новые, совмещенные системы сцинтиграфии и КТ (однофотонная эмиссионная КТ/ КТ), которые предоставляют детальную посрезовую картину перфузии легких в сопоставлении с другими анатомическими структурам грудной клетки.

Мультиспиральная КТ-АПГ показана при выявлении неясных или множественных дефектов перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких, а также при отсутствии возможности проведения перфузионных исследований (*рис.3*) [8,15,109]. Метод в большом проценте случаев позволяет установить диагноз ХТЭЛГ. КТ-АПГ является основным методом топической диагностики поражения ЛА, позволяет выявить полную обструкцию, стеноз, стриктуры или неровности- хронические тромбоэмболические поражения сегментарных, долевых легочных артерий, основного ствола ЛА [54]. КТ имеет преимущества при выявлении коллатералей бронхиальных артерий и мозаичной перфузии, патологии средостения и другой патологии, маскирующей хроническую ТЭЛА. КТ-АПГ, наряду с инвазивной АПГ, служит важным диагностическим методом при решении вопроса об операбельности больного, однако врачам неэкспертных центров не рекомендуется делать вывод о неоперабельности больного, полагаясь только на данные КТ.

Для определения лечебной стратегии проводится инвазивное исследование- катетеризация правых отделов сердца и селективная АПГ как "золотой" стандарт диагностики [20,24,46,66,109]. Основным преимуществом инвазивной диагностики является возможность не только получить изображения, но и оценить параметры гемодинамики. Соблюдение методологических аспектов КПОС и ангиопульмонографии, сравнение рентгенологических изменений с показателями гемодинамики является ключевым моментом в определении операбельности пациентов и степени риска при проведении операции ЛЭЭ. Проведение коронарной ангиографии требуется пациентам- кандидатам на ЛЭЭ при наличии факторов риска ИБС и возрасте старше 40 лет.

6.6. Определение операбельности пациентов

В определении операбельности больного первостепенное значение играет анатомия поражения легочных артерий и тяжесть ЛГ. Пациенты должны быть обследованы по трем направлениям:

1. Тип и степень нарушения перфузии различных отделов легких.
2. Параметры центральной гемодинамики.
3. Характер и распространенность поражения легочных артерий [3,4,16].

Таблица 6.6. Соотношение риск/ польза для ЛЭЭ по материалам 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ (Ницца, 2018г) [66].

	Низкий риск с предсказуемым долгосрочным результатом ЛЭЭ	Высокий риск с менее предсказуемым долгосрочным результатом ЛЭЭ*
Анамнез: тромбоз глубоких вен нижних конечностей	есть	нет
Коморбидная патология	отсутствует	Заболевания легких или патология левых отделов сердца
ФК (ВОЗ)	II-III	IV
Данные обследования: дисфункция ПЖ	есть	нет
Визуализация: двусторонние поражения нижедолевых ЛА АПГ	есть	нет
Гемодинамика	ЛСС <1000 дин/см/с ⁻⁵ , пропорционально числу и распространенности поражений; высокое пульсовое ДЛА	ЛСС >1200 дин/см/с ⁻⁵ , не пропорционально числу и распространенности поражений; высокое диастолическое ДЛА

*не является противопоказанием для ЛЭЭ

Характер поражения легочных артерий определяется при сравнении данных, полученных при инвазивной АПГ с данными КТ-АПГ (в ряде случаев с 3D реконструкцией). Анализ двух исследований одновременно, позволяет максимально исключить возможные ошибки. Хирургической бригаде важно определить соответствуют ли дефекты перфузии стенотическим изменениям в сегментарных и долевыми ЛА. Если в большинство дефектов перфузии не имеют конкретного патологического субстрата в виде обструкции ветви ЛА, операбельность больного может быть поставлена под сомнение. Точно также, операбельность может ставиться под сомнение в случае несоответствия гемодинамических расстройств перфузионным и стенотическим изменениям. При предоперационном уровне ЛСС более 15 ЕД Вуда операции ЛЭЭ сопровождаются большей частотой осложнений и летальности [4,11]. В этой группе наблюдается также более высокий уровень ДЛА и ЛСС после операции. Несмотря на это, даже более высокие цифры ЛСС не рассматриваются большинством хирургов как абсолютное противопоказание к операции. Отчетливый проксимальный характер поражения, даже при высоком ЛСС, свидетельствует о потенциальной эффективности и безопасности операции.

Более простой способ определения операбельности больного основан на подсчете проксимально пораженных ветвей, доступных хирургии, и количества соответствующих им

сегментов. Восстановление кровообращения в 10-12 сегментах (по 5-6 в каждом легком или эквивалентно) приводит к значительному регрессу ЛГ.

Общая оценка операбельности также должна включать такие факторы, как опыт и возможности хирургической команды, профиль сопутствующих заболеваний, возраст, конституцию пациента, психо-социальные и экономические ограничения в послеоперационном периоде (например, возможность терапии варфарином с адекватным контролем международного нормализованного отношения (МНО) по месту жительства). Так в международном регистре на отдаленную летальность после операции ЛЭЭ оказывали влияние – ФК IV (ВОЗ), повышенное ДПП, резидуальная ЛГ, осложненное течение послеоперационного периода, одномоментные вмешательства на сердце, онкологический анамнез, хронический диализ. Смертность снижалась у больных, перенесших эпизод острого венозного тромбоза [41]. До операции предвидеть осложненное течение послеоперационного периода и резидуальную ЛГ невозможно. Тем не менее, исходя из данных обследования возможен вывод эксперта о высоком риске ЛЭЭ при сочетании нескольких факторов.

Оценка операбельности пациента должна проводиться мультидисциплинарным консилиумом экспертного центра ЛГ. В случае неоперабельности, больной должен быть консультирован мультидисциплинарным консилиумом другого экспертного центра легочной гипертензии (принцип «второго мнения»).

6.7. Дифференциальная диагностика

ХТЭЛГ является потенциально излечимой патологией с помощью ЛЭЭ, ее следует отличать от других заболеваний, сопровождающихся присутствием тромботических, фиброзных и других изменений в легочных артериях. Прежде всего необходимо провести дифференциальный диагноз ХТЭЛГ и всех микроваскулярных форм ЛГ (*табл.6.7*). Значительные трудности представляют больные с возможным вторичным тромбообразованием, как осложнением высокой ЛГ. Отсутствие указаний на перенесенную ТЭЛА, несоответствие изменений крупных легочных сосудов величине ЛСС, диффузное снижение перфузии легочной ткани по периферии обоих легких, могут свидетельствовать в пользу тромбозов *in situ* [14,46]. Решающую роль играет качественно проведенная АПГ и КПОС. Повышение ЛСС более 20 ЕД Вуда не исключает ХТЭЛГ, но более свойственно микроваскулярным формам ЛАГ. Другим признаком поражения микрососудистого русла является отсутствие перфузии в кортикальных слоях легких.

Таблица 6.7. Дифференциальная диагностика ХТЭЛГ в зависимости от локализации поражений легочных артерий

1.Прекапиллярная ЛГ	2. Поражение легочных капилляров	3. Посткапиллярная ЛГ
<ul style="list-style-type: none"> • острая ТЭЛА • ЛАГ • тромбоз in situ (при ВПС) • васкулиты • саркоидоз • ангиосаркома • нетромботические эмболии (опухоли, паразиты, гистоплазмоз, инородные тела (тальк)) • болезнь Ослера-Рандю • атрезия легочных сосудов • синдром Суайра-Джеймса • болезнь Реклингхаузена • гемоглобинопатии 	<p>легочный капиллярный гемангиоматоз</p>	<ul style="list-style-type: none"> • легочная вено-окклюзионная болезнь • медиастиальный фиброз • шистосомоз

ХТЭЛГ следует отличать от более редкого заболевания- васкулита легочных артерий [20,54]. При васкулите в период обострения наблюдаются признаки воспаления и утолщения стенки сосуда, а в отсроченную фазу – деформации с формированием стенозов и тромбозов. Подтверждением воспалительного генеза заболевания могут служить изменения сосудов большого круга кровообращения, сходные с изменениями при синдроме Такааясу.

Схожую с ХТЭЛГ ангиографическую картину имеет ангиосаркома ЛА [26,46]. Опухоль растет по интима легочной артерии и имеет неровную поверхность, что делает ее очень похожей на крупный пристеночный тромб. Характерным отличием опухоли от тромба является преимущественно центральное расположение. Поражение легочного клапана и ствола легочной артерии типично для ангиосаркомы и редко наблюдается при ХТЭЛГ. Со временем опухоль может прорасти в дистальные ветви ЛА. Во многих случаях возможно удаление опухоли оперативным путем с последующими курсами химиотерапии, однако риск рецидива крайне высок.

Экстравазальная компрессия легочных сосудов редко приводит к развитию ЛГ и обычно вызвана онкологическими заболеваниями. Фиброзирующий медиастинит характеризуется разрастанием соединительной ткани в средостении с компрессией прилегающих структур. Легочные артерии обычно поражаются только после того, как процесс захватывает полые или легочные вены. КТ позволяет с уверенностью диагностировать состояния, приводящие к экстравазальной компрессии ЛА [14,46].

6.8. Хроническая тромбоэмболическая болезнь

ХТЭБ характеризуется аналогичными ХТЭЛГ клиническими симптомами и диагностическими критериями за исключением наличия ЛГ в покое [66,109] (*табл.6.8*). Естественное течение ХТЭБ изучено недостаточно и пока не установлено, может ли ХТЭБ приводить к развитию ХТЭЛГ [66].

Таблица 6.8. Сравнительная характеристика хронической тромбоэмболической гипертензии и хронической тромбоэмболической болезни [66]

Диагностические критерии	ХТЭЛГ	ХТЭБ
Симптомы	Одышка при нагрузке	Одышка при нагрузке
Легочная гипертензия	Есть в покое	Нет в покое
КПОС при нагрузке	-	Наклон отношения ср.ДЛА/ СВ> 3 мм рт. ст. · л ⁻¹ · мин ⁻¹
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких	Дефекты перфузии	Дефекты перфузии
Ангипульмонография (КТ или цифровая субтракционная)	Типичные признаки ХТЭЛГ	Типичные признаки ХТЭЛГ
Кардиопульмональный нагрузочный тест	-	Нет вентиляционных ограничений, декондиционирование
Трансторакальная эхокардиография	Признаки ЛГ	Нет патологии миокарда левого желудочка и клапанов
Антикоагулянтная терапия	Как минимум 3 мес.	Как минимум 3 мес.

Основной клинический признак ХТЭБ – снижение переносимости физической нагрузки– может быть выявлен при кардиопульмональном нагрузочном тесте. Согласно диагностическому алгоритму Кельнской группы экспертов, при подозрении на ХТЭЛГ/ХТЭБ по данным клинического обследования, но низкой вероятности ЛГ при эхокардиографии обязателен кардиопульмональный нагрузочный тест (*рис. 4*) [109].

Операция ЛЭЭ при ХТЭБ приводит к клиническому улучшению, однако может сопровождаться и характерными ранними осложнениями (субдуральные гематомы, трахеостомия) [101]. Тактика лечения ХТЭБ к настоящему времени окончательно не определена. Согласно материалам VI Всемирного симпозиума по ЛГ (Ницца, 2018), рекомендации по лечению ХТЭЛГ не могут применяться для ХТЭБ, что требует дальнейшего изучения [66].

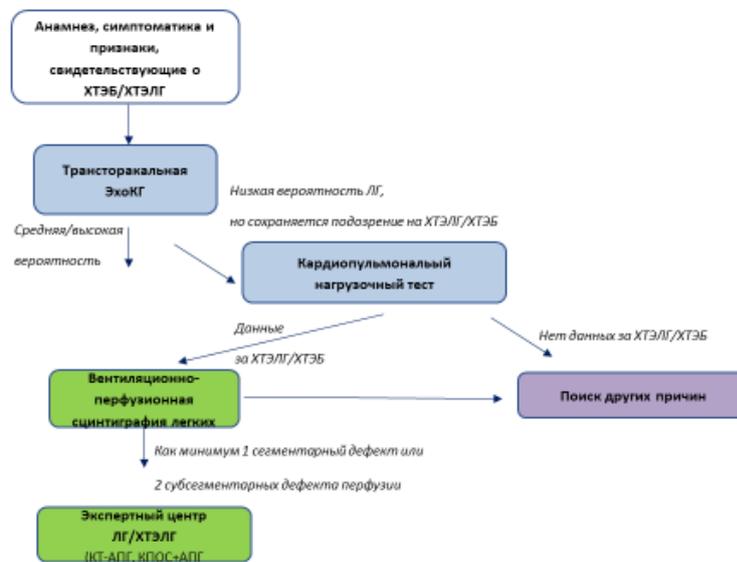


Рисунок 4. Алгоритм обследования пациентов подозрением на ХТЭЛГ и ХТЭБ [109].

Примечания: Признаками ХТЭЛГ/ХТЭБ при кардиопульмональном нагрузочном тесте: являются ограничение физической работоспособности и нарушение легочной перфузии (снижение $PETCO_2$, повышение $P(a-ET) CO_2$, $EQ O_2$, $EQ CO_2$, наклон VE/VCO_2 или $P(A-a) O_2$).

7. Лечение

7.1. Общие рекомендации

Общие меры и стандартное лечение у неоперабельных или ожидающих ЛЭЭ больных ХТЭЛГ подобны таковым при ЛАГ [19,24.48]. Соблюдение общих мероприятий позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания вследствие воздействия внешних факторов

Физическая активность

Больные с ХТЭЛГ должны выполнять нагрузки в пределах физической активности, возможной с учетом клинической симптоматики (табл. 7.1.1.) [21,24.46]. В повседневной жизни пациенты должны избегать возникновения выраженных симптомов - одышки, головокружений, боли в груди. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме. В то же время больным следует поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры за счет выполнения ежедневных дозированных физических нагрузок, что способствует улучшению качества жизни и клинической симптоматики. Показана роль специальных программ по реабилитации больных в улучшении

показателей физического статуса. Необходимым условием является постоянный контроль медицинского персонала за проведением комплекса реабилитации.

Таблица 7.1.1. Рекомендации по физической активности

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Больным с ХТЭЛГ рекомендуются ежедневные дозированные и регулируемые физические нагрузки, не вызывающие усугубления симптоматики [19,21,24]	I	C
Больным с ХТЭЛГ, получающим адекватную терапию, рекомендовано проведение реабилитации для улучшения физического статуса в рамках специальных программ под постоянным контролем медицинского персонала [21,48]	IIa	B
Больным с ХТЭЛГ не рекомендуются чрезмерные физические нагрузки [19,21,24]	III	C
Больным ХТЭЛГ не рекомендуются физические нагрузки, сопровождающиеся появлением выраженной одышки, синкопе, боли в груди [21,24]	III	C
Больным ХТЭЛГ не рекомендуются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме [21,24].	III	C

Беременность, роды, заместительная гормонотерапия в постменопаузальном периоде связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности. Беременность противопоказана больным с неоперабельной или резидуальной формами ХТЭЛГ в связи с высокой материнской смертностью (30-50%) [19,24]. Всем пациенткам репродуктивного возраста должны быть рекомендованы соответствующие методы контрацепции (*табл. 7.1.2.*). Предпочтительно использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации. При оценке мер контрацепции важно подчеркнуть, что барьерные методы безопасны, но не обеспечивают надежного контрацептивного эффекта. Препараты прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, этоногестрел) эффективны и безопасны в связи с отсутствием потенциального риска, связанного с применением эстрогенов, которые ранее применялись в оральных контрацептивах. Бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов, поэтому для достижения надежного эффекта целесообразно сочетать два метода контрацепции. Возможно применение интравагинальных препаратов. В случае беременности больная должна быть предупреждена о высоком риске летального исхода и необходимости прерывания беременности.

Заместительная гормональная терапия показана пациенткам с ХТЭЛГ в постменопаузе только при выраженных климактерических симптомах при условии достижения адекватной гипокоагуляции в результате антикоагулянтной терапии [19,24,58].

Путешествия

Гипоксия усугубляет вазоконстрикцию, поэтому во время авиаперелетов больным ХТЭЛГ с парциальным давлением O₂ в артериальной крови менее 8кПа (60 мм рт.ст.) необходимо проводить оксигенотерапию (*табл. 7.1.2.*) [21,24.48]. Скорость 2 л/мин. достаточна для повышения давления кислорода до уровня соответствующего уровню моря. Всем пациентам, выезжающим в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы, данные о местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контактную информацию.

Психологическая поддержка и помощь

Информация о тяжести заболевания, полученная больными из немедицинских источников, приводит к повышенной тревоге или депрессии, что существенно снижает качество жизни таких пациентов. Часто диагноз становится причиной социальной изоляции, поэтому мотивация больных участвовать в сообществах больных крайне важна для повышения уверенности в себе, улучшения настроения и общего состояния. Для адаптации пациентов в жизни и обществе, понимания своей болезни показана помощь психолога или психиатра, а также поддержка других пациентов и их близких (*табл. 7.1.2.*) [21,24.46].

Профилактика инфекционных заболеваний

Возникновение пневмонии усугубляет течение заболевания, требует во всех случаях проведения быстрой диагностики и немедленного начала эффективного лечения. Следует рекомендовать пациентам вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции (*табл. 7.1.2.*) [19,24].

Хирургическая помощь

Предпочтительным видом анестезиологического пособия является местная, проводниковая или эпидуральная анестезия, которая переносится лучше, чем общая анестезия (*табл. 7.1.2.*) [21,24]. Необходимо заблаговременно осуществлять перевод больных с пероральной антикоагулянтной терапии на подкожное или внутривенное введение препаратов. Хирургические вмешательства связаны с повышенным риском, особенно при ФК IV, а также в случае торакальной или абдоминальной операции. В периоперационном периоде обязательно проводится терапия гепарином.

Контроль уровня гемоглобина

Пациенты крайне чувствительны к снижению уровня гемоглобина в крови, поэтому даже невыраженная анемия требует быстрого эффективного лечения. Гемоэксфузии больным ХТЭЛГ не показаны.

Таблица 7.1.2. Рекомендации по общим мероприятиям

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Больным с ХТЭЛГ рекомендуется вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции [19,21,48]	I	C
Пациентам с ХТЭЛГ рекомендована помощь психолога/психиатра [19,21,48]	I	C
Назначение O ₂ во время авиаперелетов показано больным ХТЭЛГ с ФК III-IV (ВОЗ) при парциальном давлении O ₂ в артериальной крови менее 8 кПА (60 мм рт. ст.) [19,21,24]	IIa	C
При проведении хирургических вмешательств больным с ХТЭЛГ эпидуральная анестезия рекомендуется в качестве первого выбора [19,21,24]	IIa	C
Пациенткам с ХТЭЛГ рекомендуется надежное предохранение от беременности [19,21,24]	I	C
Рекомендуется использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации пациенткам с ХТЭЛГ в репродуктивном периоде [19,21]	I	C
Заместительная гормональная терапия рекомендуется пациенткам ХТЭЛГ в постменопаузе при выраженных климактерических симптомах на фоне адекватной антикоагулянтной терапии [19,21]	IIa	B

7.2. Оперативное лечение: легочная эндартерэктомия

С начала 60-х годов XX века для лечения ХТЭЛГ применяют операцию двусторонней ЛЭЭ. Эта операция стала стандартом лечения заболевания и, как показали данные международного регистра ХТЭЛГ, является залогом благоприятного прогноза (*табл.7.2.1.*) [14,21,66,85]. После успешного оперативного лечения у большинства больных удается значительно снизить ЛСС и уменьшить риск развития декомпенсации ПЖ. ЛЭЭ является методом выбора при лечении ХТЭЛГ.

7.2.1. Показания и противопоказания

Показаниями к операции ЛЭЭ являются:

-Верифицированный диагноз ХТЭЛГ.

-Доказанный тромбоэмболический генез ЛГ при соответствующих изменениях легочных артерий.

-ЛСС ≥ 300 дин/см/с⁻⁵, при этом срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. (при физической нагрузке ≥ 30 –35 мм рт. ст.

В клиниках экспертного уровня ЛЭЭ выполняются при более низких показателях ЛСС (ЛГ при нагрузке), если больной не удовлетворен качеством жизни [14,21,46,109].

Таблица 7.2.1. Рекомендации по хирургическому лечению пациентов с ХТЭЛГ

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Легочная эндартерэктомия в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения рекомендуется пациентам с верифицированной ХТЭЛГ с ФК II-IV (ВОЗ) в условиях экспертного центра [21,46,66].	I	C
В ряде случаев у пациентов с проксимальным поражением ЛА при отсутствии дистального поражения, а также при сопутствующей неврологической патологии (инсульт в анамнезе, др.) возможно выполнение ЛЭЭ без остановки кровообращения.	IIb	C
Легочная эндартерэктомия в условиях экспертного центра рекомендуется пациентам с ХТЭБ и ЛГ при физической нагрузке (срДЛА \geq 30 мм рт. ст.), если больной не удовлетворен качеством жизни [21,46,66,109].	IIa	C
Рекомендуется дополнить ЭЭ ушиванием открытого овального окна или дефекта межпредсердной перегородки, коронарным шунтированием, операцией на клапанном аппарате при наличии сопутствующей патологии [21,46].	I	C
Проведение ЛЭЭ не рекомендуется пациентам ХТЭЛГ при преимущественно недоступном для операции поражении легочных артерий, учитывая высокий риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде [21,66,109].	III	C
Имплантация кава-фильтра не рекомендуется перед операцией ЛЭЭ [21,46].	III	C
Проведение пластики трикуспидального клапана у больных ХТЭЛГ с относительной трикуспидальной регургитацией не рекомендуется [20,24].	III	C
Рекомендуется установка катетера Свана-Ганца для гемодинамического мониторинга во время и после операции [21,46].	I	C
При резидуальной ЛГ после ЛЭЭ рекомендуется назначение ингаляционного оксида азота 10-80 ppm или илопроста по схеме: 10 мкг каждые 3-4 часа через контур ИВЛ до 8 ингаляций в сутки в течение 3-4 суток с последующим назначением пероральной специфической терапии при сохранении резидуальной ЛГ [21,71].	IIa	C

Противопоказания:

- Малодоступное или недоступное операции поражение легочных артерий наиболее значимое противопоказание к операции, поскольку обуславливает высокий риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде. Степень хирургической доступности поражения должна определяться хирургом-экспертом, исходя из опыта клиники.
- Заболевания легочной ткани- интерстициальные и обструктивные заболевания легочной ткани тяжелой и средней степени тяжести (альвеолиты, интерстициальные пневмонии, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), сопровождающиеся выраженными изменениями вентиляционных показателей-способствуют нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения в послеоперационном периоде.

- Фиксированная посткапиллярная легочная гипертензия (кардиомиопатии, тяжелая диастолическая дисфункция ЛЖ, обструкция легочных вен после абляционных процедур и др).
- Тяжелая дисфункция печени, с нарушением ее белково-синтетической функции и расстройствами коагуляционного каскада
- Тяжелая почечная недостаточность, вызванная не застойными явлениями, а самостоятельным заболеванием почек.
- Активные источники кровотечения и расстройства коагуляционного каскада. Больной должен получать лечебные дозы антикоагулянтов сразу после операции и далее в течение всей жизни. Кровохарканье, язвы желудочно-кишечного тракта, тромбоцитопения, антифосфолипидный синдром могут стать причиной жизнеугрожающего кровотечения после операции.
- Противопоказания к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом - острые расстройства коронарного и мозгового кровообращения, объемные образования головного мозга, выраженные стенотические изменения брахиоцефальных артерий, некорректируемая дисгормональная патология щитовидной железы.

Зарубежные регистры позволили установить, что около 30-40% больных ХТЭЛГ являются неоперабельными в силу дистального поражения легочного русла или в силу наличия противопоказаний. Ведущей клиникой по хирургическому лечению ХТЭЛГ г. Сан-Диего (США) была разработана хирургическая классификация заболевания с выделением по анатомическому принципу 5 типов поражения легочных артерий (*табл. 7.2.2.*) [75].

Таблица 7.2.2. Хирургическая классификация тромботических поражений при ХТЭЛГ

Уровень	Характер поражения
0	Отсутствует видимое тромботическое поражение
I	Тромбы начинаются в основных ветвях ЛА
IC	Полная окклюзия одной из легочных артерий
II	Интимальные утолщения и фиброз начиная от долевых или от нисходящих артерий
III	Поражение от уровня сегментарных ветвей
IV	Поражение от уровня субсегментарных ветвей

Большинство экспертных клиник выполняют операции больным с I-III уровнями поражения. Тем не менее по мере накопления опыта в лечении больных ХТЭЛГ возможно постепенное совершенствование техники операций ЛЭЭ и расширение круга операбельных больных за счет IV уровня поражения легочных артерий [14,27,40,75]. Эффективное

устранение стенотических изменений легочных артерий и хорошие показатели циркуляции после операции ЛЭЭ обычно являются гарантами гладкого послеоперационного периода.

7.2.2. Подготовка к операции

В настоящее время решение о выполнении процедуры имплантации кава-фильтра перед операцией принимается на основании анализа индивидуальных характеристик пациента и предпочтений врача [14,46]. Перед операцией следует стремиться к уменьшению проявлений застойной сердечной недостаточности, почечной и печеночной дисфункции. При признаках выраженной дисфункции ПЖ возможно проведение курса ЛАГ-специфической терапии (риоцигуат, илопрост, мацитентан, силденафил, бозентан) в течение не более 1-3 мес. (*см. раздел 7.3.2.*). Эффективность длительной терапии ЛАГ-специфическими препаратами, как моста к операции ЛЭЭ, пока не нашла подтверждения в исследованиях [14,42,66]. Лечение антикоагулянтами пациенты должны получать вплоть до момента операции. С этой целью больного переводят на лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами.

7.2.3. Оснащение операционной

Проведение операции ЛЭЭ требует от бригады врачей опыта проведения торакальных и сердечно-сосудистых операций. Необходимы средства инвазивного мониторинга давления в полостях сердца и гемодинамики. Для оценки состояния сердца применяется чреспищеводная ЭхоКГ. В распоряжении бригады должны быть системы для бронхоскопии, бронхологических процедур [29]. В стандартное оснащение операционной и палаты интенсивной терапии должны входить системы для проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [21,57].

7.2.4. Оперативное вмешательство

Классический вариант операции ЛЭЭ из легочных артерий проводится с использованием искусственного кровообращения в условиях глубокой гипотермии [62,66]. Операции проводятся из срединной стернотомии и, практически во всех случаях, на обоих легких (билатеральная эндартерэктомия). Для наиболее полного удаления тромботического материала применяются периоды полной остановки кровообращения, не превышающие общепринятые лимиты безопасности. Доступ к левой ЛА обычно осуществляется от основного ствола, к правой ЛА — в промежутке между верхней полой веной и восходящей аортой [62,66].

Проведение операций в другом формате и условиях может сопровождаться высоким количеством осложнений или быть низкоэффективным. Основным принципом операции

является удаление старого тромботического материала вместе с интимо-медиальным слоем. Эта методика позволяет выполнить наиболее полное устранение обструктивных изменений в артериях. Эффективность удаления тромботического материала зависит как от степени квалификации оперирующей бригады, так и от особенностей строения удаляемого материала. Рыхлые тромбы по сравнению с плотной фиброзной тканью более трудны для удаления.

Когда поступление крови из дистальных отделов легочного русла начинает затруднять выполнение эндартерэктомии, останавливают искусственное кровообращение. При этом хирург получает возможность завершить эндартерэктомию качественно в условиях сухого поля. Операция заканчивается ушиванием легочных артерий. Относительная трикуспидальная регургитация в большинстве случаев коррекции не требует и уменьшается по мере уменьшения объема ПЖ. При необходимости возможно выполнение дополнительных вмешательств на сердце и сосудах – сужение дилатированных легочных артерий, ушивание открытого овального окна, удаление электродов кардиостимулятора, коронарное шунтирование, пластика трикуспидального клапана при его органическом поражении и другие вмешательства [14,62,66].

7.2.5. Послеоперационный период и возможные осложнения

Ранний послеоперационный период характеризуется повышенным ЛСС и признаками низкого наполнения ЛЖ. Это вызвано тем, что у большинства больных в результате ИК возникает обратимое повреждение микрососудистого русла, которое при нормальном течении имеет тенденцию к постепенному разрешению в ближайшие 12-24 ч. В раннем послеоперационном периоде необходимо начать терапию прямыми антикоагулянтами под соответствующим лабораторным контролем. Особое внимание уделяется больным с антифосфолипидным синдромом, у которых показатели активированного частичного тромбопластинового времени могут быть ложноповышенными.

При сохранении признаков повышенного ЛСС более $500 \text{ дин/см/с}^{-5}$ пациент имеет более высокий риск развития осложнений [33,77]. Через несколько суток происходит адаптация легочного капиллярного русла к новым условиям и риск реперфузионного повреждения уменьшается. В этот период 1-2 раза в сутки следует проводить рентгенографию легких. Появление инфильтративных теней на рентгенограмме должно насторожить врачей по причине высокого риска развития реперфузионного отека или кровотечения. Крайняя степень выраженности реперфузионного повреждения сопровождается тяжелой гипоксемией, резидуальной ЛГ, снижением СВ, пропотеванием крови с кровохарканьем.

Для снижения ЛСС в раннем послеоперационном периоде возможно применение ингаляционных простаноидов (илопроста), при резистентной к лечению высокой резидуальной ЛГ возможно применение ЭКМО. Рекомендации по ведению больных после операции ЛЭЭ представлены в *табл. 7.2.3*.

Таблица 7.2.3. Рекомендации по ведению больных после операции ЛЭЭ

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
В раннем послеоперационном периоде после ЛЭЭ рекомендуется активная диуретическая терапия с учетом показателей сердечного выброса, наполнения правого желудочка (центральное венозное давление) и ДЛА [21,27,29,80].	I	C
Гепаринотерапию рекомендуется возобновлять как можно раньше после окончания ЛЭЭ с постепенным титрованием дозы по показателям АВС, АЧТВ [80].	I	C
У больных с антифосфолипидным синдромом не рекомендуется использовать стандартные референсные значения АВС и АЧТВ [14,21].	III	C
Рекомендуется выполнять рентгенографию органов грудной клетки по меньшей мере однократно в сутки в течение первых 4х суток после операции ЛЭЭ [29,80].	I	C
Рекомендуется с периодичностью не реже 1 раза в 6 часов выполнять замеры сердечного выброса, ЛСС и уровня лактата в первые сутки после операции ЛЭЭ [80].	I	C
При появлении новых инфильтративных теней на обзорной рентгенографии грудной клетки рекомендуется в первую очередь исключить реперфузионный отек легкого и бронхиальное кровотечение, как наиболее опасные осложнения [62,80].	IIa	C
При подозрении на повторную ТЭЛА или тромбоз легочных артерий после операции ЛЭЭ рекомендуется проведение КТ-АПП [14,20].	I	C
Рекомендуется наличие круглосуточной службы по проведению бронхоскопии, бронхологических процедур, бронхоокклюзии [29,57].	I	C
Рекомендуется наличие круглосуточной возможности подключения системы ЭКМО [57,87].	I	C
Рутинное проведение бронхоскопии не показано после операций ЛЭЭ [46].	IIb	C
Проведение тромболитической терапии в первые 14 суток после операции при тромбозе/тромбоэмболии легочных артерий сопряжено с высоким риском кровотечения и может быть выполнено только по жизненным показаниям [62].	IIb	C
Рекомендуется проведение контрольной КПОС через 6-12 мес после операции ЛЭЭ при отсутствии признаков резидуальной ЛГ [62,66].	IIa	C

Легочное кровотечение относится к наиболее опасным осложнениям операции и обычно возникает сразу после восстановления кровотока в легочных артериях. Основной причиной

является локальная перфорация ЛА или диффузное «пропотевание» крови через истонченную стенку сосуда. Для остановки такого кровотечения применяют эндобронхиальную окклюзию, прямое лигирование сосуда, резекцию соответствующих сегментов легкого и разгрузку легочного русла при помощи вено-артериального ЭКМО [57,87]. Однако, даже при применении всех современных методов, летальность при легочном кровотечении может достигать 50%. Послеоперационный период может осложниться развитием правожелудочковой недостаточности. Поэтому необходим строгий контроль не только показателей давления в полостях сердца, но и СВ [26,29]. Лечение правожелудочковой недостаточности проводится согласно общепринятым рекомендациям. Наиболее эффективен в таких случаях оксид азота, который обычно приходится сочетать с кардиотоническими и вазотоническими препаратами.

При недостаточной эффективности антикоагулянтов может развиваться тромбоз или ТЭЛА. Диагноз этого состояния труден и может быть поставлен только после проведения КТ-АПГ. При крайней степени выраженности тромбоза может потребоваться оперативное извлечение тромбов или тромболитическая терапия.

Пневмоторакс, ателектазы, пневмонии и другие острые заболевания легочной паренхимы радикальным образом могут отражаться на течении послеоперационного периода, поэтому врачебная бригада должна быть в состоянии максимально быстро, а иногда и с некоторым опережением, принимать необходимые меры по профилактике и лечению подобных осложнений [29].

Применение длительного искусственного кровообращения и остановки циркуляции потенциально опасно развитием органной дисфункции. Среди таких осложнений наиболее значимы поражения центральной нервной системы. Однако при соблюдении всех принципов проведения операций с остановкой кровообращения, риск подобных осложнений невелик и составляет около 1-2% [68].

Восстановление больных после операции ЛЭЭ требует длительного времени. Считается, что эффект операции достигается к 3-6 мес. послеоперационного периода. ДЛА может снижаться в течение полугода после операции, что связано с обратным ремоделированием сердца и легочных сосудов. Уменьшение правых отделов сердца, купирование трикуспидальной недостаточности и одновременная нормализация левых отделов свидетельствуют о хорошем объемном кровотоке в легких. Контрольная КПОС для определения дальнейшей стратегии ведения больного показана через 6-12 мес. после ЛЭЭ [85].

7.2.6. Отдаленные результаты операции ЛЭЭ

Результаты операций определяются многими предоперационными факторами, в числе которых опыт клиники, предоперационное ЛСС, длительность и хронизация заболевания, переносимость физических нагрузок и функциональный класс, объем дистального поражения, сопутствующие заболевания [42,75,80]. На сегодняшний день не создано универсальных прогностических моделей этого вмешательства и каждая клиника вынуждена полагаться на собственный опыт работы с больными. Рекомендуется проводить отбор больных таким образом, чтобы госпитальная летальность и частота тяжелых осложнений не превышали 5% [66].

Существенное влияние на ранние и отдаленные результаты операции оказывает послеоперационное ЛСС. Оно может снижаться в два и более раза, что отражается и на функциональных показателях. Так, согласно исследованиям, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы увеличивалась после операции с 362 до 459м [80]. Улучшался ФК по NYHA, отмечены позитивные изменения в протоколе Брюса и по данным опросников качества жизни [39,101]. В то же время было продемонстрировано, что резидуальная легочная гипертензия повышает в 3,6 раза риск поздней летальности [42]. Повышение срДЛА >38 мм рт.ст. и ЛСС > 425 дин/см/с⁻⁵ сопровождается повышением смертности в отдаленном периоде наблюдения [33]. Кроме резидуальной ЛГ на отдаленную смертность оказывали влияние – осложненное течение послеоперационного периода, одномоментные вмешательства на сердце, онкологический анамнез, хронический диализ [34].

В ряде ранних исследованиях небольших групп больных были получены достаточно противоречивые среднесрочные результаты операций – летальность колебалась от 76% до 91% через три года наблюдения [36,92,95]. В дальнейшем исследования в рамках международного регистра показали различия в выживаемости прооперированных и неоперированных больных (n=679): выживаемость через 3 года наблюдения составила 89% в группе оперированных больных и 70% в группе неоперированных [42]. В другом достаточно крупном исследовании 10-летняя выживаемость составила 72% при среднем возрасте 58 лет [34]. При этом 49% смертей в отдаленном периоде не были вызваны основным заболеванием.

Отдельно следует рассматривать неврологические осложнения операции. Их частота составляет, по разным данным, около 10% [80,99]. В большинстве случаев они носят транзиторный характер и исчезают в течение 1-2 месяца после вмешательства. Необратимые дефициты редки и составляют не более 1-2%, что в целом соответствует сложности аналогичных вмешательств с использованием длительного искусственного кровообращения и

циркуляторных арестов. Так, в исследовании Korsholm и соавт. среди пациентов, перенесших ЛЭЭ (n=239), количество необратимых неврологических осложнений составило 1,7% [68].

7.3. Лекарственная терапия

Следует выделить два раздела лекарственной терапии больных ХТЭЛГ: **поддерживающая терапия** (оральные антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и **специфическая терапия**, включающая стимуляторы гуанилатциклазы, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.

7.3.1. Поддерживающая терапия

Оральные антикоагулянты составляют основу медикаментозной терапии, назначаются пожизненно, в том числе у оперированных пациентов. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин (*табл. 7.3.1.*). Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы. При назначении варфарина целевые значения МНО составляют 2,5-3,5 [19,21,24].

Таблица 7.3.1. Анти тромботическая терапия у больных с ХТЭЛГ

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется назначение варфарина всем больным ХТЭЛГ с достижением МНО 2,5-3,5 [19,21].	I	C
Больным с ХТЭЛГ рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в лечебных дозах в случае непереносимости варфарина [19,21]	IIa	C
Больным с ХТЭЛГ рекомендуется назначение НМГ в лечебных дозах в периоперационном периоде ЛЭЭ, в период между сессиями БАП ЛА [13,21]	I	C
Назначение новых оральных антикоагулянтов рекомендуется пациентам с ХТЭЛГ при невозможности назначения варфарина/НМГ [21,24,109]	IIb	C
Назначение дезагрегантов не рекомендуется больным с ХТЭЛГ при отсутствии соответствующих показаний [21,24]	III	C

В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с ЛГ с нестабильным МНО, повышенным риском кровотечений или плохой переносимостью препарата, рекомендовано использовать низкомолекулярные гепарины (НМГ). Наиболее доступными низкомолекулярными гепаринами являются надропарин 15000 UAXaIC 2 раза в сутки и эноксапарин 1мг/кг веса 2 раза в сутки.

Диуретики рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации ПЖ, позволяют улучшить клиническое состояние больных (*табл. 7.3.2.*). Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения артериального давления [19,39]. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20-120 мг/сутки, этакриновая кислота 50-100 мг/сутки, торасемид 5-20 мг/сутки. Целесообразно присоединение антагонистов альдостерона: верошпирон 25-150 мг, эплеренон 25-50 мг. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек [19,24].

Оксигенотерапия рекомендуется всем больным при наличии десатурации в покое – $\text{SaO}_2 < 90\%$ (*табл. 7.3.2.*). Оксигенотерапия также рекомендуется больным с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких на протяжении не менее 15 часов в сутки [19,21,24,48]. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке.

Таблица 7.3.2. Поддерживающая терапия

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Больным ХТЭЛГ с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости рекомендуется назначение диуретиков [19,21,24]	I	C
Длительная постоянная терапия O_2 рекомендуется больным ХТЭЛГ при парциальном давлении O_2 в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) [19,21,24,48]	I	C
Лечение анемии/ дефицита железа рекомендуется всем больным с ХТЭЛГ [19,21,24]	IIb	C
Назначение дигоксина рекомендуется больным ХТЭЛГ с наджелудочковыми тахикардиями для урежения желудочкового ритма [19,21,24].	IIb	C
Добутамин рекомендуется в терминальной стадии ХТЭЛГ при необходимости инотропной поддержки [19,21,24].	I	C
Назначение антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, β - адреноблокаторов, ивабрадина не рекомендуется больным с ХТЭЛГ при отсутствии сопутствующей патологии- артериальной гипертензии, ИБС, левожелудочковой сердечной недостаточности [19,21,24,48]	III	C

Сердечные гликозиды и инотропные препараты

Снижение сократительной способности ПЖ является одним из важнейших механизмов прогрессирования сердечной недостаточности у больных с ХТЭЛГ (*табл. 7.3.2.*). [19,21,46]. Назначение дигоксина 0,125-0,25 мг/сутки рекомендуется для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахиаритмиях. Добутамин назначается в терминальной стадии заболевания и, в ряде случаев, позволяет достичь стабилизации состояния.

Эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при ХТЭЛГ не доказана. В качестве дополнительной терапии этот класс препаратов востребован при сопутствующей артериальной гипертензии или ИБС [24,66,109]. Препаратами выбора являются дигидропиридиновые производные или дилтиазем (при склонности к тахикардии).

Назначение антагонистов кальция не рекомендуется больным ХТЭЛГ за исключением клинических ситуаций, когда назначение стандартных доз препаратов обусловлено другими показаниями

(Класс рекомендаций III/ Уровень доказательности C) [24].

7.3.2. Специфическая терапия

ЛАГ-специфическая терапия показана при неоперабельной форме ХТЭЛГ, больным, которым отказано в проведении операции ЛЭЭ, при остаточной (резидуальной) или персистирующей ЛГ после проведения хирургического вмешательства [14,21,26,66]. С помощью легочных вазодилататоров весьма трудно улучшить кровоток в зонах основных поражений— в участках расположения организованных тромбов. Поскольку локализация и выраженность тромботического поражения варьируются в каждом отдельном случае, назначение легочных вазодилататоров может увеличить вентиляционно-перфузионный дисбаланс в легких, что ухудшает оксигенацию [46].

Применение постоянной ЛАГ- специфической терапии требуется в трех группах больных с ХТЭЛГ:

1. Больные с ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции (неоперабельная форма).
2. Больные, перенесшие операцию ЛЭЭ, имеющие остаточную ЛГ (резидуальная/ персистирующая форма).
3. Больные с ХТЭЛГ, отказавшиеся от предложенного оперативного лечения.

Теоретическая база в пользу применения ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ основывается на патофизиологических и патоморфологических сходствах этих форм ЛГ [19,48,50,51,60,95]. Помимо обструкции проксимального русла морфологическая картина

ХТЭЛГ характеризуется поражением микрососудистого русла легких, что служит обоснованием для применения препаратов, используемых для лечения ЛАГ. Так, при анализе гистологической картины дистальных легочных артерий у больных ХТЭЛГ в неокклюзированных областях могут развиваться неотличимые от ЛАГ проявления легочной артериопатии, в том числе плексиформные поражения. Как при ЛАГ, у больных ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 в плазме крови, нарушения в системе тромбоксан/ простациклин, нарушение продукции оксида азота, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания [14,26,44,66].

- *Постоянная ЛАГ-специфическая терапия рекомендуется больным ХТЭЛГ с ФК II-IV (ВОЗ), которым отказано в проведении операции (неоперабельная форма) или в случае отказа пациента от предложенного оперативного лечения, а также перенесшим операцию ЛЭЭ с остаточной ЛГ (резидуальная/ персистирующая форма).*

(Класс рекомендации I /Уровень доказательности C) [21,26,66].

- *ЛАГ-специфическая терапия рекомендуется больным ХТЭЛГ с ФК III-IV (ВОЗ) для улучшения гемодинамического и функционального статуса в качестве предоперационной подготовки сроком до 3 месяцев.*

(Класс рекомендации IIb /Уровень доказательности C) [14,21,46].

При выборе ЛАГ-специфической терапии предпочтительно назначение риоцигуата, силденафила или антагонистов рецепторов эндотелина. Длительного лечения простаноидов следует избегать в связи с их размягчающим влиянием на интимальный слой ЛА. Следует стремиться к уменьшению проявлений ХСН, почечной и печеночной дисфункции.

- *ЛАГ-специфические препараты с парентеральным и ингаляционным путем введения рекомендуются интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде при срДЛА. > 40 мм рт.ст.*

(Класс рекомендации IIa /Уровень доказательности C) [14,21].

Современные ЛАГ- специфические препараты обладают не только вазодилаторным действием, но и рядом важных дополнительных свойств – цитопротективным, антипролиферативным, антифиброзным, дезантиагрегантным и т.д. Они воздействуют на патогенетические мишени заболевания- гиперактивацию системы эндотелина (антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ); дефицит эндогенного простациклина (аналоги простациклина (простаноиды) и оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы).

Специфическая терапия направлена на улучшение/ стабилизацию клинического состояния пациентов, переносимости физических нагрузок, гемодинамических параметров, показателей качества жизни, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях по причине ЛГ, а также улучшение их выживаемости. Однако у пациентов с ХТЭЛГ имеется очевидный дефицит доказательной базы в пользу применения специфической терапии. За последние годы было проведено несколько пилотных исследований и РКИ, которые продемонстрировали возможность различных ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ХТЭЛГ в плане улучшения толерантности к физическим нагрузкам и гемодинамических параметров [21,50-53,60,109].

Таблица 7.3.3. Специфическая терапия у пациентов с ХТЭЛГ

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ в качестве препарата первого выбора с целью улучшения переносимости физических нагрузок [21,52,66,109].	I	B
Илопрост в ингаляционной форме рекомендуется для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами неоперабельной ХТЭЛГ в режиме моно- и комбинированной терапии [21,24].	IIa	B
Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ ФК II-IV (ВОЗ) рекомендуется терапия бозентаном, мацитентаном, силденафилом [21,53,60,89,100].	IIb	C
Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ ФК III-IV (ВОЗ) при невозможности эндоваскулярного лечения рекомендуется комбинированная специфическая терапия, воздействующая на различные мишени патогенеза [21,24].	IIa	C
При сохранении ФК III (ВОЗ) больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ, получающим силденафил, рекомендуется оптимизация терапии за счет замены на риоцигуат [24,49,59,110].	IIa	B

Стимуляторы гуанилатциклазы

Риоцигуат является единственным представителем класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, одобренным по показанию ЛГ. Препарат имеет двойной механизм действия: независимо от уровня эндогенного оксида азота (NO) напрямую стимулирует растворимую гуанилатциклазу и, с другой стороны, повышает чувствительность фермента к эндогенному NO [5,13,48]. За счет повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, воспаления и фиброза, что было показано на экспериментальных

моделях ЛГ [5,13,51,96]. В РКИ фазы II у больных с ХТЭЛГ риоцигуат к 12 неделе терапии вызывал достоверное снижение ЛСС, а также значительный прирост дистанции в Т6МХ [51].

РКИ CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Trial-1) фазы III стало первым РКИ по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ, в котором были получены убедительные позитивные результаты. Всего в соотношении 2:1 рандомизирован 261 пациент с неоперабельной формой ХТЭЛГ или персистирующей (резидуальной) ЛГ после ЛЭЭ (27% больных), ранее не получавших ЛАГ-специфические препараты, для получения риоцигуата или плацебо соответственно [52]. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг три раза в сутки. Каждые 2 недели под контролем уровня артериального давления и симптоматики осуществлялась титрация дозы до максимальной- 2,5 мг 3 раза в сутки. Суточная доза риоцигуата 7,5 мг была достигнута у 77% больных. К 16 неделе лечения риоцигуат обеспечивал прирост дистанции в Т6МХ на 46м по сравнению с плацебо (первичная конечная точка) ($p < 0.001$). Улучшение Т6МХ было достоверным как в группе неоперабельных больных (+54м), так и при резидуальных формах заболевания (+27м). При изучении вторичных конечных точек позитивные достоверные результаты были получены при оценке динамики ключевых гемодинамических показателей (ЛСС, срДЛА, СИ), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ФК (ВОЗ), индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни. Не было отмечено достоверных различий между группами по влиянию на время до развития клинического ухудшения [52]. Наиболее частыми побочными эффектами были диспепсия, головокружения, головные боли [52].

В открытом исследовании CHEST-2 при оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата данные 2-х летнего наблюдения за больными, получавшими риоцигуат, доказали стабильный положительный эффект терапии: у 86% пациентов не отмечалось признаков клинического ухудшения, выживаемость пациентов составила 96% [94]. К настоящему времени накоплены данные долгосрочных наблюдений, демонстрирующие эффективность риоцигуата в виде улучшения клинической симптоматики, функционального статуса, легочной гемодинамики у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ [104,107,110].

Риоцигуат является препаратом первого выбора у больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ. Риоцигуат рекомендуется в начальной дозе 1 мг три раза в сутки. Каждые 2 недели доза препарата титруется на 0,5 мг три раза под контролем артериального давления и переносимости до максимальной дозы 2,5 мг три раза в сутки.

Риоцигуат одобрен в РФ и Казахстане для лечения пациентов с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ при ФК II-III (ВОЗ) в виде монотерапии и комбинированной терапии. . В 2021 году планируется регистрация риоцигуата в Республике Беларусь.

Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ в качестве препарата первого выбора с целью улучшения переносимости физических нагрузок.

(Класс рекомендаций I / Уровень доказательности B) (табл.7.3.3.) [21,52,66,109].

Простаноиды

Простациклин (простагландин I₂)- мощный эндогенный вазодилататор с антипролиферативным, цитопротективным, дезагрегантным свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции [19,37]. У больных с ХТЭЛГ показано нарушение продукции простациклина, о чем свидетельствует снижение экспрессии простациклинсинтазы в легочных артериях и снижение синтеза этого вазоактивного медиатора [11,24]. Простаноиды, как стабильные аналоги простациклина, являются перспективной группой препаратов для лечения этой категории больных.

Илопрост- единственный химически стабильный аналог простациклина в ингаляционной форме, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ХТЭЛГ при отсутствии возможности хирургического лечения [21,24]. Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции [13,24].

Механизм действия илопроста, как и других простаноидов, связан с активацией рецепторов простагландина I₂, экспрессия которых обнаруживается в клетках эндотелия, лейкоцитах и тромбоцитах [11,83]. Илопрост вызывает вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов, обладает профибринолитической активностью, антипролиферативным, антифибротическим и противовоспалительным эффектами [14,26].

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 эффективность илопроста оценивалась у 203 больных с ЛАГ различной этиологии, 57 из них имели ХТЭЛГ (неоперабельные формы) [83]. 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. При использовании УЗ-небулайзеров длительность ингаляции составляет 5-10 мин. Илопрост отличается хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы и боли в челюсти [11,48].

В настоящее время ингаляционный илопрост является препаратом 2-й линии для постоянного лечения пациентов с ХТЭЛГ при наличии неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной формы после проведенной ЛЭЭ [21,24]. Препарат рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии.

Ингаляционный илопрост рекомендуется для применения в раннем послеоперационном периоде: при сохранении резидуальной ЛГ (ЛСС > 500 дин/с/см⁻⁵). Целесообразно назначение по схеме: 10 мкг каждые 3-4 часа через контур ИВЛ до 8 ингаляций в сутки в течение 3-4 суток с последующим назначением при сохранении резидуальной ЛГ пероральной специфической терапии [14,21].

В РФ ингаляционный илопрост одобрен для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой форм неоперабельной ХТЭЛГ. В Казахстане илопрост одобрен по показанию «лечение ЛАГ у взрослых пациентов с ФК III (ВОЗ) для улучшения переносимости физической нагрузки и симптомов» [24].

Илопрост в ингаляционной форме рекомендуется для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами неоперабельной ХТЭЛГ в режиме моно- и комбинированной терапии.

(Класс рекомендаций Ia/ Уровень доказательности B) (табл.7.3.3.) [21,24,52,66,109].

Антагонисты рецепторов эндотелина

Активация системы эндотелина у пациентов ХТЭЛГ показана при изучении концентраций эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови и легочной ткани [13,24,48]. ЭТ-1 – пептид эндотелиального происхождения, обладает мощным длительным вазоконстриктивным эффектом, вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ [14]. Эффекты ЭТ-1 реализуются за счет воздействия на два типа рецепторов- типа А (ЭТА), локализирующиеся на гладкомышечных клетках и типа В (ЭТВ) на эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов гладкомышечных клеток оказывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции NO и освобождению простациклина. Широкий спектр патологических эффектов позволяет рассматривать ЭТ-1 в качестве потенциальной мишени для терапевтического воздействия с помощью АРЭ, блокирующих ЭТА- рецепторы или одновременно оба типа рецепторов [21,24,31].

По химической структуре класс АРЭ представлен сульфонамидными производными бозентаном и мацитентаном, а также нессульфонамидным производным– амбризентаном. Последний мало изучен при ХТЭЛГ.

Амбризентан- селективный АРЭ. производное пропаноевой кислоты, доказавший эффективность у пациентов с ЛАГ II-III ФК (ВОЗ) в виде улучшения клинической симптоматики, гемодинамических параметров, повышения толерантности к физическим нагрузкам, увеличения времени до развития клинического ухудшения по данным РКИ ARIES-1/2 [13,21,24]. В международное, многоцентровое, плацебо-контролируемое РКИ AMBER-1 (Ambrisentan for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) планировалось включение больных с неоперабельной ХТЭЛГ для оценки эффективности и переносимости амбризентана в суточной дозе 5 мг в сутки [113]. Однако исследование не было завершено по причине недостаточного набора больных.

Бозентан - первый препарат из класса АРЭ, блокирующий оба типа рецепторов. В крупномасштабное, плацебо-контролируемое РКИ BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension) изучались безопасность и эффективность бозентана у 157 больных с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ, проведенной более 6 мес. назад [60]. Терапия бозентаном в течение 16 недель по сравнению с плацебо приводила к улучшению показателей легочной гемодинамики- ЛСС (-24%) и СИ (+0,3 л/мин/ м²), но оказывала незначительное влияние на дистанцию в Т6МХ (плацебо-корректированная разница 2,2м). Влияние терапии бозентаном на ФК (ВОЗ) и время до развития клинического ухудшения в результате терапии бозентаном по сравнению с плацебо было недостоверным. Следовательно, РКИ BENEFIT в популяции пациентов с ХТЭЛГ показало положительный эффект бозентана на гемодинамику без существенного влияния на переносимость физических нагрузок [60].

Рекомендуется назначение бозентана в стартовой дозе 62,5 мг дважды в сутки с увеличением дозы через 4 недели до 125 мг два раза после проведения контроля ферментов печени. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом гепатотоксичного эффекта бозентана является дозозависимая конкуренция с переносчиком желчных кислот, что приводит к их задержке в гепатоцитах. Терапия бозентаном требует ежемесячного контроля уровня трансаминаз в крови [19,24,48].

Бозентан может вызывать развитие анемии, что требует контроля уровней гемоглобина и гематокрита крови, а также задержку жидкости с развитием периферических отеков [31,38]. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта.

Мацитентан – двойной АРЭ обладает тканевой специфичностью за счет оптимизированных физико-химических свойств, был создан для достижения наилучшего профиля эффективности и переносимости лечения [13.24]. В рамках РКИ у больных с ЛАГ мацитентан впервые показал достоверное влияние на прогрессирование заболевания/ смерть в режиме монотерапии и комбинированной терапии. В крупном РКИ SERAPHIN (Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome) у 742 пациентов с ЛАГ мацитентан в дозе 3 мг (ОР 0,70 (97,5% ДИ, 0,52-0,96; p=0,01) и 10 мг (ОР 0,55 (97,5% ДИ, 0,39-0,76; p=0,001) в сравнении с плацебо способствовал снижению риска прогрессирования заболевания/смерти (первичная конечная точка) на 30% и 45%, соответственно [88].

В международном, многоцентровом, плацебо-контролируемом РКИ MERIT-1 (Macitentan in the treatment of Inoperable chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) изучались безопасность, переносимость, эффективность мацитентана у 78 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ [53]. Первичной конечной точкой была динамика ЛСС в покое к 16 нед. (% от исходного); вторичными конечными точками—динамика дистанции и индекса одышки в Т6МХ к 24 нед.; доля больных с ухудшением ФК к 24 нед. В результате РКИ показано достоверное улучшение первичной конечной точки: снижение на 16% ЛСС к 16 нед. лечения мацитентаном по сравнению с плацебо (p=0,04). Достоверные позитивные результаты получены при изучении вторичных конечных точек: существенный прирост дистанции в Т6МХ: +34.0 м в группе мацитентана по сравнению с плацебо (p=0,03) и снижение NT-proBNP (p=0,040). Данное исследование явилось первым РКИ по изучению комбинированной специфической терапии при ХТЭЛГ: 61% пациентов до включения в исследование получали лечение ИФДЭ5 (59%) и/ или пероральными/ ингаляционными простаноидами. При назначении мацитентана у этих больных отмечалась сопоставимая эффективность по сравнению с ранее не лечеными пациентами [53]. В настоящее время продолжается открытое долгосрочное исследование MERIT-2.

До настоящего времени мацитентан пока не одобрен по показанию «лечение взрослых пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ», ожидаются новые клинические данные в поддержку будущих заявок в Европе, США, во всем мире.

АРЭ (бозентан, мацитентан) являются препаратами для лечения ХТЭЛГ 3-й линии:

- Бозентан 62,5 мг х 2 раза (стартовая дозировка), рекомендуется повышение дозы до 125 мг х 2 раза в сутки через 4 недели под контролем уровня трансаминаз.

- Мацитентан 10мг 1 раз в сутки.

Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ ФК II-IV (ВОЗ) рекомендуется терапия бозентаном или мацитентаном в качестве препаратов третьей линии. (Класс рекомендаций IIb / Уровень доказательности C) (табл.7.3.3.) [21,53,60].

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Силденафил- мощный селективный ингибитор цГМФ- зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ [12,13]. ИФДЭ-5 обладают антипролиферативным эффектом. В нашей стране с 2011г. для лечения больных ЛГ одобрен силденафил [13,24,48]. К настоящему времени накоплены данные, демонстрирующие его хорошую переносимость и эффективность у больных с ЛГ различной этиологии. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ в разовых дозах 25-75 мг 2-3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Описаны редкие побочные эффекты препарата- головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия [28,48].

В РКИ SUPER-1 (Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension) включались только больные с ЛАГ (n=278), которые получали силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80мг 3 раза в сутки, что приводило к улучшению клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [19,24,48]. Одобренная доза составляет 20мг 3 раза в сутки. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при применении дозы 80мг 3 раза в сутки.

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, 12-недельном РКИ у 19 больных с ХТЭЛГ изучалась эффективность силденафила в дозе 40 мг 3 раза в сутки. Первичной конечной точкой была динамика дистанции в Т6МХ, однако существенного различия между группами силденафила и плацебо обнаружить не удалось: плацебо-корректированная разница составила 17,5м. Тем не менее, было достигнуто значительное улучшение ФК (p=0,025) и достоверное снижение ЛСС на 27% (p=0,044) [100].

Силденафил рекомендуется при неоперабельной и резидуальной формах ХТЭЛГ для улучшения переносимости физических нагрузок как препарат третьей линии

(Класс рекомендаций IIb / Уровень доказательности C) (табл.7.3.3.) [21,89,100].

7.3.3. Стратегия переключения с ИФДЭ5 на риоцигуат

Терапевтическое действие ИФДЭ5 напрямую зависит от уровней NO и цГМФ, которые значительно снижены у пациентов с ХТЭЛГ [5,49]. Экспериментальные и

клинические данные показали эффективность этого класса препаратов при ЛГ различной этиологии, однако их влияние на динамику срДЛА невелико: в среднем отмечается снижение примерно на 5 мм рт.ст. [12,14,50]. У ряда больных в результате 12-месячного лечения силденафилом (SUPER-2) не отмечалось существенного улучшения по сравнению с группой плацебо [13,102]. Дозозависимое снижение артериального давления ограничивает возможности титрации дозы ИФДЭ5 у больных с ЛГ [2,17]. У 20-60% больных на фоне терапии отмечается «ускользание» эффекта [24,59].

В последние годы широко обсуждается вопрос о возможности оптимизации терапии за счет замены препаратов, которые воздействуют на одну мишень патогенеза [13,24]. Так, у стимуляторов растворимой гуанилатциклазы имеются очевидные преимущества перед ИФДЭ5, среди которых способность риоцигуата оказывать фармакологические эффекты за счет NO-независимого механизма действия в условиях сниженной биодоступности NO [13,28].

В проспективном, международном, многоцентровом, открытом, несравнительном исследовании IIIb фазы RESPITE (Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitor) впервые показана безопасность и эффективность стратегии смены терапии ИФДЭ5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ III ФК (ВОЗ). Целью исследования явилась оценка безопасности и эффективности перехода с терапии ИФДЭ5 на терапию риоцигуатом у пациентов с ЛАГ, не достигших целей лечения - сохранение ФК III (ВОЗ), дистанция в Т6МХ 165–440м, ЛСС > 400 дин/с/см⁻⁵, СИ < 3 л/мин/м², срДЛА > 30 мм рт. ст. на момент включения в исследование, несмотря на прием стабильных доз силденафила (от 60 до 240 мг в сутки) или тадалафила (40 мг в сутки) ≥ 90 дней, причем 80% больных получали также АРЭ. Исследование включало два периода: 8 нед. титрации дозы риоцигуата до 2,5 мг 3 раза в сутки, затем 16 нед. терапии препаратом в стабильной достигнутой дозе. В результате к 24 нед. лечения отмечался прирост дистанции в Т6МХ, улучшение ФК (ВОЗ), снижение ЛСС и уровня NT-proBNP, увеличение СИ [13,24].

Недавно эти результаты были подтверждены в многоцентровом, открытом РКИ фазы 4 REPLACE (Riociguat Replacing Phosphodiesterase 5 Inhibitor therapy Evaluated Against Continued PDE5i therapy in patients with pulmonary arterial hypertension) у пациентов ЛАГ с промежуточным риском заболеваемости/ летальности (при наличии ФК (ВОЗ) III и дистанции в Т6МХ 165—440м). Эффективность смены терапии с ИФДЭ5 на риоцигуат (n=111) было показано в сравнении с продолжающейся терапией ИФДЭ5 (n=113), причем последние назначались больным до включения в исследование в стабильных дозах как в

виде монотерапии, так и в комбинации с АРЭ (71% больных) [59]. Первичной конечной точкой явилась доля больных, достигших клинического улучшения, с достижением, как минимум, двух из трех следующих критериев: увеличение дистанции в Т6МХ $\geq 10\%$ / ≥ 30 м по сравнению с исходным; ФК I/II (ВОЗ); снижение уровня NT-proBNP $\geq 30\%$ по сравнению с исходным. Вторичными конечными точками были изменения через 24 нед. по сравнению с исходным: дистанции в Т6МХ; NT-proBNP; ФК (ВОЗ); а также время до первого события клинического ухудшения (смерть по любой причине; госпитализация по поводу ухудшения ЛАГ; прогрессирование заболевания).

78% пациентов в группе риоцигуата достигли максимальной дозы 2,5 мг 3 раза/сутки; 8% — 2,0 мг раза/сутки. Клиническое улучшение наблюдалось у 41% пациентов, получавших риоцигуат, и у 20% пациентов, получавших ИФДЭ5 (ОШ 2,78; 95% ДИ 1,53-5,06; $p=0,0007$). Динамика дистанции в Т6МХ (средняя разница [95% ДИ]: 23 м [5-40 м]; $p=0,054$) и NT-proBNP (средняя разница [95% ДИ]: -170 пг/мл [-426 до 87]; $p=0,107$) была более выраженной к 24 нед. по сравнению с исходным в группе риоцигуата. Время до наступления первого события клинического ухудшения было значительно дольше в группе риоцигуата, чем в группе ИФДЭ5 ($p=0,007$) [59].

Таким образом, стратегия переключения с ИФДЭ5 на риоцигуат может рассматриваться в качестве возможной опции: на фоне смены терапии у пациентов с ЛАГ промежуточного риска отмечалась достоверно более высокая вероятность клинического улучшения и снижение темпов развития клинического ухудшения по сравнению с пациентами, продолжившими лечение ИФДЭ5. Риоцигуат продемонстрировал благоприятный профиль переносимости, соответствовавший ранее установленному профилю безопасности препарата.

В 2018-2020гг. получены данные клинических исследований по оценке эффективности и безопасности переключения с терапии ИФДЭ5 на риоцигуат у пациентов с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ [49,110]. Показана безопасность и эффективность - значимое снижение срДЛА и уровня VNP, а также улучшение ФК (ВОЗ) как у неоперабельных больных так и неоперабельной или персистирующей ХТЭЛГ после ЛЭЭ [41]. В международном, многоцентровом, неконтролируемом, ретроспективном исследовании CAPTURE стратегия переключения с предшествующей ЛАГ-специфической терапии на риоцигуат изучалась у пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ (68%) или ЛАГ (NCT02545465) [49]. Смена предшествующей ЛАГ-специфической терапии на риоцигуат часто наблюдается в рутинной практике,

характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью пациентами, а основной причиной смены терапии на риоцигуат является недостаточная эффективность предшествующего лечения.

При сохранении ФК III (ВОЗ) больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ, получающим силденафил, рекомендуется оптимизация терапии за счет замены на риоцигуат.

(Класс рекомендаций IIa / Уровень доказательности B) (табл.7.3.3.) [24,59,49,110].

7.3.4. Специфическая терапия в качестве предоперационной подготовки перед ЛЭЭ или БАП

ЛАГ-специфическая терапия рекомендуется больным ХТЭЛГ с ФК III-IV (ВОЗ) для улучшения гемодинамического и функционального статуса в качестве предоперационной подготовки сроком до 3 месяцев.(Класс рекомендации IIb /Уровень доказательности C) [14,21,46]

Важной клинической задачей является улучшение состояния больных с ХТЭЛГ в предоперационном периоде. У больных высокого риска с выраженными изменениями легочной гемодинамики до операции ЛЭЭ можно ожидать, что снижение ЛСС и повышение СВ с помощью медикаментозной терапии приведет к улучшению результатов хирургического лечения. У пациентов с признаками выраженной дисфункции ПЖ изучалась эффективность курсовой терапии силденафилом в течение 1-3 мес. или бозентаном [14,64,86,89]. Считается, что по возможности следует избегать длительного лечения препаратами из группы простаноидов в связи с их размягчающим влиянием на интиму легочных артерий [13]. Данное предположение, однако, пока не доказано клиническими исследованиями.

С целью дополнения доказательной базы выполняется исследование фазы 2 у пациентов ХТЭЛГ с высоким ЛСС для предоперационного лечения риоцигуатом в сравнении с плацебо (ClinicalTrials.gov, NCT0327357). Эффективность применения медикаментозной терапии в качестве «моста к БАП» с позиции доказательности пока не изучена, хотя этот подход стал обычной практикой лечения технически неоперабельных пациентов. В настоящее время продолжается исследование, которое сравнивает эффективность риоцигуата и БАП у технически неоперабельных больных ХТЭЛГ с возможностью cross-over через 6 месяцев (ClinicalTrials.gov NCT02634203) [61].

7.4. Баллонная ангиопластика легочных артерий

Баллонная ангиопластика легочных артерий – это сложное многоэтапное эндоваскулярное вмешательство, направленное на механическое разрушение баллонном организованных тромботических масс, обтурирующих просвет легочной артерии. Подобную процедуру рекомендуется выполнять в экспертных центрах. Первый опыт применения баллонной ангиопластики появился еще в 2001г., однако вследствие значительного числа осложнений процедура не была внедрена в клиническую практику. В 2012г. в Японии метод был усовершенствован, а в 2015г. стал активно применяться при ХТЭЛГ с дистальным типом поражения легочных артерий. В настоящее время показания для БАП ЛА активно расширяются, так метод стал применяется при резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ, а также в качестве терапии «моста» у пациентов с тяжелой ХСН, как подготовительный к ЛЭЭ этап лечения [4,46].

Основная задача ангиопластики легочных артерий уменьшить степень ЛГ во избежание развития у пациента тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности, что позволяет влиять на прогноз заболевания. Баллонная ангиопластика достоверно улучшает функциональный и гемодинамический статус пациентов имеющих неоперабельную форму ХТЭЛГ. Для достижения позитивных результатов, в среднем, требуется проведение двух и более сессий. Достигнутые благодаря БАП результаты, по данным японских авторов, сопоставимы с результатами после ЛЭЭ [65,97].

В настоящее время отсутствуют данные о рестенозах в местах баллонирования ЛА в отдаленном периоде, однако, следует помнить, что метод был внедрен в практику лишь в 2015г. и длительное динамическое наблюдение за пациентами крайне необходимо.

Накопленный в России позитивный опыт демонстрирует, что БАП улучшает функциональный и гемодинамический статус пациентов, страдающих неоперабельной формой ХТЭЛГ, как в непосредственном, так и в отдаленном периоде [9]. В среднем, для достижения позитивных результатов требуется проведение двух и более сессий с перерывами 14-21 дней. В Японии только за 2015г. было выполнено 1910 вмешательств, в среднем 320 пациентов в год получили лечение данным методом, что, учитывая эпидемиологические показатели заболевания, является достаточно высокой цифрой [46].

Основной проблемой, как и при операциях ЛЭЭ, является реперфузионный отек легких. Факторами риска реперфузионного повреждения при БАП являются: степень повышения ДЛА и ЛСС, большое количество открытых в результате процедуры сосудов, степень улучшения кровотока в сосуде, первая выполненная у пациента процедура. По данным японских авторов, частота тяжелого реперфузионного отека, требующего применения методов вспомогательной или полной искусственной вентиляции легких, составила 6%.

Факторами риска реперфузионного повреждения при ангиопластике являются: степень повышения ДЛА и ЛСС, большое количество открытых в результате одной процедуры сосудов (более 2-х сегментарных артерий). Методами профилактики реперфузионного повреждения легких являются: поэтапное баллонирование пораженной артерии 2-мя или 3-мя баллонами, начиная с баллона минимального диаметра, до баллона, соответствующего референсному диаметру артерии, форсированный диурез после вмешательства, использование терапии положительным давлением воздуха и горизонтальное нахождение больного на контралатеральной стороне (на боку) в течение 12-и часов после вмешательства. В ряде случаев может потребоваться поддержка ЭКМО. Редким, но достаточно опасным осложнением процедуры является кровохаркание, развивающееся вследствие перфорации артерии проводником. В случае невозможности купирования осложнения введением протамин-сульфата, предпринимается эндоваскулярное окклюзирование поврежденной артерии.

Таблица 7.4.1. Баллонная ангиопластика легочных артерий у пациентов с ХТЭЛГ

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Баллонная ангиопластика легочных артерий рекомендуется у пациентов ХТЭЛГ в случае невозможности оперативного лечения или при резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ [4,21,46].	I	B
Проведение баллонной ангиопластики рекомендуется в формате многоэтапного вмешательства [21,46].	I	B
Рекомендуется использование терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях для профилактики и лечения реперфузионного отека легких после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий [21,46].	IIa	C

7.5. Радиочастотная абляция легочной артерии

Методика радиочастотной абляции (РЧА) ЛА при проведении в экспертном центре ЛГ, обладающим достаточным опытом, наряду с оптимальной медикаментозной терапией может занять достойное место в лечении больных с резидуальной ХТЭЛГ [25,91]. В РФ и за рубежом накоплен позитивный опыт проведения РЧА ЛА этой категории пациентов, наибольший - в НМИЦ им. Е.Н.Мешалкина (г.Новосибирск).

Показана безопасность и эффективность процедуры при лечении резидуальной ЛГ у больных после ЛЭЭ [25]. Показанием к РЧА служит повышение срдЛА \geq 25 мм рт. ст. в

отсутствие обструкции проксимальных ветвей ЛА по данным МСКТ-АПГ. У 16 пациентов в возрасте 39 [26; 51] лет процедура РЧА ЛА выполнялась с помощью нефлюороскопической системы 3D-навигации. После выполнения РЧА срДЛА снизилось с 37,3 [29; 38] до 24,6 [17; 30] мм рт. ст. ($p=0,01$), ЛСС - с 672 [387; 566] до 386 [155; 449] дин/см/с⁻⁵ ($p=0,02$). СВ и дистанция в Т6МХ достоверно не изменялись.

55 пациентов с резидуальной ХТЭЛГ, несмотря на проводимую терапию по крайней мере в течение 6 мес. после ЛЭЭ, со срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. или ЛСС > 400 дин/см/с⁻⁵ по данным КПОС были рандомизированы для проведения РЧА ЛА ($n=25$) с использованием удаленной магнитной навигации или получения терапии риоцигуатом ($n=25$) [91]. В группе лекарственной терапии проводилась фиктивная процедура без аблации. Первичной конечной точкой была динамика ЛСС через 12 мес. после рандомизации, ключевой вторичной конечной точкой - динамика дистанции в Т6МХ. После процедуры РЧА ЛА у 2 пациентов (по 1-му больному в каждой группе) развилась гематома в паховой области, которая разрешилась без последствий. Через 12 мес. среднее снижение ЛСС составило 258 ± 135 дин/см/с⁻⁵ в группе РЧА по сравнению с 149 ± 73 дин/см/с⁻⁵ в группе риоцигуата, средняя разница между группами составила 109 дин/см/с⁻⁵ (95% ДИ: 45;171, $p < 0,001$). Дистанция в Т6МХ достоверно увеличилась в группе РЧА по сравнению с группой лекарственной терапии (470 ± 84 м против 399 ± 116 м соответственно; $p=0,03$). Таким образом, РЧА у пациентов с остаточной ЛГ после ЛЭЭ приводила к значительному снижению ЛСС через 12 мес. наблюдения, что сопровождалось улучшением Т6МХ [91].

Проведение радиочастотной аблации легочной артерии в экспертных центрах рекомендуется больным с резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ.

(Класс рекомендаций IIb / Уровень доказательности B) [25,46,91].

7.6. Трансплантация легких/комплекса сердце-легкие

Трансплантация легкого/легких или комплекса сердце-легкие может рассматриваться в качестве возможного варианта лечения у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или с тяжелой резидуальной ЛГ. С трансплантацией связаны такие проблемы, как дефицит донорских органов, пожизненное применение иммуносупрессантов, хронические инфекции. Риск осложнений значительно выше у пациентов, которым была проведена ЛЭЭ с развитием резидуальной ЛГ. В лист ожидания не включаются пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года при ФК III-IV (ВОЗ) с недавно развившимся ухудшением в виде тяжелой одышки или гемодинамической нестабильности. Общий уровень смертности после трансплантации у пациентов с ХТЭЛГ составляет около 20%,

независимо от типа трансплантации (односторонняя, билатеральная или комбинация [сердце-легкие] с 5-летней выживаемостью- примерно 50% [21,48].

Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие рекомендуется больным с неоперабельной ХТЭЛГ или тяжелой резидуальной ЛГ ФК IV (ВОЗ) при неэффективности максимально возможной комбинированной специфической терапии и невозможности проведения хирургического/ эндоваскулярного лечения.

(Класс рекомендации IIa/ Уровень доказательности C) [21,48].

7.7. Алгоритм ведения пациентов

- После установления диагноза ХТЭЛГ начальные мероприятия связаны с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии.
- Пациенты с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ должны пожизненно получать антикоагулянты (*рис.5*). Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин с достижением целевого МНО 2,5-3,5.
- Решение о выборе лечебной тактики у пациентов с ХТЭЛГ должно приниматься в экспертном центре ЛГ в результате междисциплинарного консилиума, включающего терапевтов, рентгенологов, кардиохирургов, обладающих достаточным опытом оперативного лечения ХТЭЛГ.
- У технически операбельных больных ХТЭЛГ с ФК II-IV (ВОЗ) при отсутствии противопоказаний проводится ЛЭЭ.
- В случае признания пациента неоперабельным требуется повторная оценка операбельности во 2-ом экспертном центре ЛГ.
- ЛАГ-специфическая терапия может быть назначена в экспертном центре после проведения соответствующих диагностических процедур.
- Предоперационная подготовка может включать назначение ЛАГ-специфической терапии сроком до 3 мес.
- Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде по усмотрению оперирующей бригады профилактически могут быть назначены ЛАГ-специфические препараты с парентеральным и ингаляционным путем введения. При наличии признаков резидуальной ЛГ может быть назначена постоянная ЛАГ-специфическая терапия.
- После операции ЛЭЭ пациенты должны получать терапию лечебными дозами антикоагулянтов пожизненно. Предпочтительно назначение непрямых

антикоагулянтов с целевым МНО 2,5-3,5. Эффективность других антикоагулянтов до настоящего времени не доказана.

- Через 6-12 мес. после операции ЛЭЭ все пациенты должны быть обследованы для исключения резидуальной ЛГ с проведением, при необходимости, инвазивных методов диагностики.
- Через 6-12 мес. после операции ЛЭЭ при наличии резидуальной ХТЭЛГ следует рассмотреть техническую возможность проведения БАП ЛА.
- Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с ФК II-IV рекомендуется специфическая терапия. Препаратом первого выбора для лечения больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ является стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат.

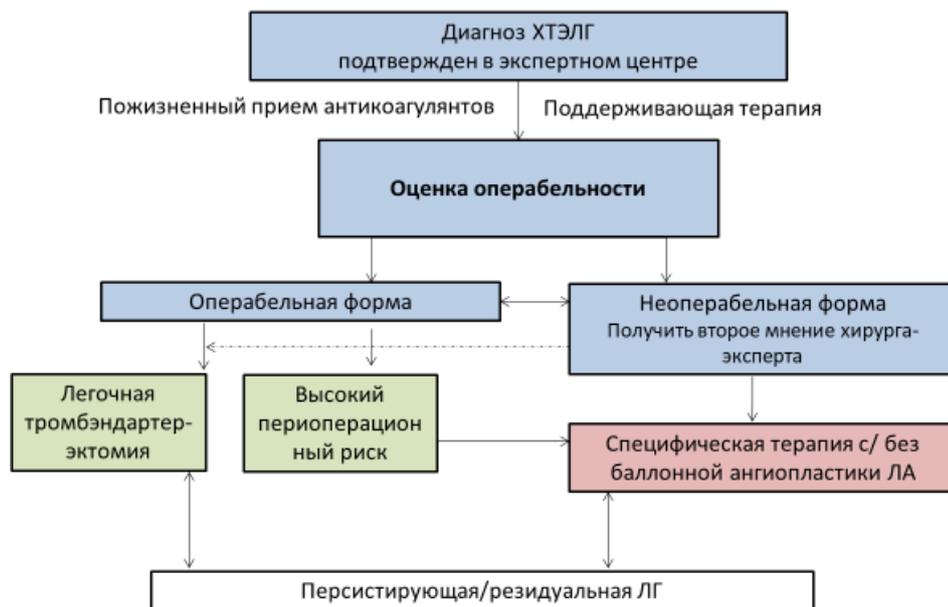


Рисунок 5. Алгоритм лечения пациентов с ХТЭЛГ

- Ингаляционный илопрост, как средство 2-й линии, можно рекомендовать в виде моно- и комбинированной терапии. АРЭ бозентан или мацитентан, ИФДЭ5 силденафил рассматриваются в качестве лекарственных препаратов 3-й линии.
- При технической возможности у больных с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с сохранением ФК II-IV (ВОЗ), несмотря на проводимую специфическую терапию, рекомендуется проведение БАП ЛА.

- Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ ФК III-IV (ВОЗ) при невозможности проведения эндоваскулярного лечения рекомендуется комбинированная специфическая терапия.
- Проведение радиочастотной абляции легочной артерии рекомендуется больным с резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ по решению мультидисциплинарного консилиума в экспертном центре ЛГ с достаточным опытом.
- При неэффективности максимально возможной комбинированной специфической терапии и невозможности проведения хирургического/ эндоваскулярного лечения больным с неоперабельной ХТЭЛГ или тяжелой резидуальной ЛГ ФК IV (ВОЗ) рекомендуется трансплантация легких или комплекса сердце-легкие.

8. Профилактика и диспансерное наблюдение

Таблица 8.1. Меры профилактики и особенности диспансерного наблюдения

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется проводить динамическое наблюдение за больными, перенесшими ТЭЛА, с проведением неинвазивного скрининга ХТЭЛГ при возникновении симптомов ЛГ [21,24,46].	I	C
Рекомендуется осуществлять наблюдение за больными после проведения ЛЭЭ и/или баллонной ангиопластики легочных артерий, а также при назначении ЛАГ-специфической терапии каждые 6-12 месяцев для оценки результатов терапии и решения вопроса о тактике ведения [66,109].	I	B
Рекомендуется оценивать функциональный статус (ФК, Т6МХ) у всех пациентов после операции ЛЭЭ [21,46,66,109].	I	C
После операции ЛЭЭ рекомендуется регулярное проведение ЭхоКГ каждые 6-12 месяцев [21,46,66].	I	C
При подозрении на рецидив ЛГ рекомендуется проведение КТ-ангиопульмонографии на предмет тромбоза или тромбоэмболии легочных артерий [21,46,54,66].	I	C
Контрольная КПОС рекомендуется для определения тактики ведения больного через 6-12 месяцев после операции ЛЭЭ [21,46,109].	IIa	C
Рекомендуется ежемесячный контроль МНО все больным, получающим антагонисты витамина К [19,21,66].	I	C
Рекомендуется ежемесячный контроль за уровнями гемоглобина и ферментов печени (АСТ и АЛТ) в крови при назначении АРЭ [24,48].	I	C

Спустя две недели послеоперационного периода состояние больного определяется степенью дисфункции сердца и выраженностью остаточной ЛГ. ДЛА по данным ЭхоКГ может снижаться в течение полугода после операции ЛЭЭ, что связано с обратным

ремоделированием сердца и легочных сосудов. Уменьшение правых отделов сердца, купирование трикуспидальной недостаточности и одновременная нормализация левых отделов свидетельствуют о хорошем объемном кровотоке в легких. Уменьшение признаков перегрузки правых отделов сердца можно наблюдать и на послеоперационной ЭКГ спустя 2 недели после операции.

При хорошей переносимости умеренных и интенсивных физических нагрузок у больных после перенесенной ЛЭЭ достаточным является неинвазивный контроль (ЭхоКГ, МРТ или КТ- ангиопульмонографии).

9. Требования к экспертному центру

Для оптимизации медицинской помощи больным с ХТЭЛГ целесообразно формирование структуры экспертных центров [21,66,109]. Оценка операбельности пациента должна проводиться мультидисциплинарным консилиумом экспертного центра ЛГ, имеющему опыт проведения не менее 20 операций ЛЭЭ в год, 30 операций БАП ЛА в год и лечения не менее 50 больных терапевтического профиля в год. В состав консилиума должны входить хирург, эндоваскулярный хирург, кардиолог, пульмонолог, анестезиолог-реаниматолог. В случае неоперабельности, больной должен быть консультирован мультидисциплинарным консилиумом другого экспертного центра ЛГ (принцип «второго мнения»).

Экспертный центр должен:

1) располагать высококвалифицированным персоналом:

- как минимум, один кардиохирург, обладающий достаточным опытом проведения ЛЭЭ- не менее 20 операций в год;
- как минимум, один рентгенэндоваскулярный хирург, обладающий достаточным опытом проведения БАП ЛА- не менее 30 операций в год;
- как минимум, два консультанта (кардиологи и/или пульмонологи) (специализация в области ЛГ);
- врач-радиолог (эксперт в области ЛГ);
- врач-кардиолог со специализацией ЭхоКГ;
- квалифицированная медицинская сестра;
- специалист по психологической помощи и социальной адаптации пациентов;
- обмен информацией (телефон, интернет).

2) иметь палаты для больных с ХТЭЛГ, отделение интенсивной терапии (ЭКМО, бронхоскопия), поликлиническое отделение, диагностическую службу (ЭхоКГ, КТ, радионуклидная лаборатория, МРТ, УЗИ, нагрузочные пробы, оценка легочной функции, оценка гемодинамики);

3) располагать установленными связями с другими диагностическими и лечебными службами:

- генетическая лаборатория;
- ревматологический центр;
- центр планирования семьи;
- хирургический стационар (опыт в области ЛГ);

4) осуществлять анализ клинических исходов (в том числе анализ выживаемости больных);

5) участвовать в РКИ у пациентов с ХТЭЛГ, включая фазы II и III;

6) проводить образовательные программы;

7) взаимодействовать с ассоциациями пациентов.

10. Приложения

Приложение 1. Методика проведения теста 6-минутной ходьбы

Т6МХ следует проводить в утренние часы. Пациент должен легко позавтракать за 3-4 часа до проведения теста, не принимать кардиологических препаратов, не курить, как минимум, за 2 часа до теста. Для проведения теста 6МХ в коридоре длиной 30м делаются незаметные для пациента разметки через каждые 3 м дистанции. В течение 10 минут до проведения Т6МХ пациент должен спокойно посидеть. В это время необходимо зачитать ему следующий текст:

«За 6 минут Вам необходимо пройти как можно большее расстояние, при этом нельзя бежать или перемещаться перебежками. Вы будете идти по коридору туда и обратно. Если появится одышка или слабость, Вы можете замедлить темп ходьбы, остановиться и отдохнуть. Во время отдыха можно прислониться к стене, затем необходимо продолжить ходьбу. Помните, Ваша цель: пройти максимальное расстояние за 6 минут».

Во время проведения теста можно идти за пациентом, не форсируя темп его ходьбы. Каждые 60 секунд следует поощрять пациента, произнося спокойным тоном фразы: «Все хорошо» или «Молодец, продолжайте». Нельзя информировать пациента о пройденной дистанции и оставшемся времени. Если пациент замедляет ходьбу, можно напомнить о том, что он может остановиться, отдохнуть, прислониться к стене, а затем, как только почувствует, что может идти, продолжить ходьбу. По истечении 6 минут следует попросить пациента остановиться и не двигаться, пока не будет измерено пройденное расстояние. Необходимо измерить расстояние с точностью до 1 м, затем предложить пациенту присесть и наблюдать за ним, как минимум, 10 минут. В это время он может заполнить форму оценки одышки по Боргу. Не следует сообщать пациенту дистанцию, пройденную в любом из тестов.

Приложение 2. Шкала оценки одышки по Боргу

Баллы	Степень одышки
0	Отсутствует
0,5	Очень, очень слабая
1	Очень слабая
2	Слабая
3	Умеренная
4	Более тяжелая
5	Тяжелая
6	
7	Очень тяжелая
8	
9	Очень, очень тяжелая
10	Максимальная

Приложение 3. Информация для пациентов

- Повышение давления в сосудах легких называют ЛГ. ХТЭЛГ – редкое сосудистое заболевание, которое, как правило, развивается после перенесенной, чаще повторной ТЭЛА, характеризуется постепенным развитием и при отсутствии лечения приводит к тяжелым последствиям.
- ХТЭЛГ обусловлена сохранением неразрешившихся тромбов в крупных или средних ЛА. Обструкция легочных артерий приводит к повышению давления в них, перегрузке правого желудочка сердца, что вызывает симптомы ЛГ.
- ХТЭЛГ встречается у людей разных возрастных групп независимо от расы, как у мужчин, так и женщин.
- Известны факторы риска, которые делают некоторых людей более предрасположенными к развитию патологии. Это наследственная предрасположенность к развитию тромбов (тромбофилия), перенесенные операции, системные («ревматические») заболевания соединительной ткани, некоторые инфекции и др.
- Больные с ХТЭЛГ обычно жалуются на одышку, головокружение и усталость, слабость, и выраженность этих признаков обычно усугубляется с развитием болезни.
- ХТЭЛГ могут диагностировать врачи разных специальностей (кардиолог, пульмонолог, терапевт, сосудистый хирург, ревматолог). Однако преимущество имеют врачи, которые у которых наблюдаются и лечатся большие группы больных ЛГ, так как опыт врача имеет очень большое значение.
- В экспертном центре ЛГ врачи установят правильный диагноз, исключая другие типы ЛГ, иногда выявляется несколько возможных причин развития ЛГ. Только врач, имеющий опыт работы с больными ЛГ может правильно определить форму заболевания и назначить лечение.
- Имеется много различных тестов и методов обследования, используемых, для того чтобы заподозрить ХТЭЛГ. Однако подтвердить диагноз ЛГ и правильно выбрать тактику лечения можно только по данным катетеризации сердца и сосудов легких. Подробно о возможностях каждой диагностической процедуры узнайте у своего лечащего врача.
- По статистике, до 60% больных с ХТЭЛГ являются операбельными. Операция ЛЭЭ – серьезное длительное вмешательство на легочных сосудах, которое требует проведения искусственного кровообращения. Хирург удаляет «старые» тромбы, спаянные с внутренней оболочкой легочных артерий, с помощью специальных инструментов. В результате операции у большинства больных уже в раннем послеоперационном периоде наблюдается нормализация ДЛА, его снижение может продолжиться в течение полугода после операции.

После операции в обязательном порядке необходимо пожизненное лечение антикоагулянтами.

- У 10-40% больных после ЛЭЭ сохраняется резидуальная ЛГ, которая требует назначения препаратов для лечения ЛГ. При возможности проведения БАП Вам проведут несколько сессий вмешательства на сосудах, число которых определяется распространенностью поражений сосудов.

- Жизнь с ХТЭЛГ – это непрерывный пересмотр образа жизни. Вам, возможно, потребуется пренебречь некоторыми ежедневными делами, которые казались важными до болезни, чтобы появилось время для некоторых Ваших новых обязанностей. Большинство пациентов, живущих с ЛГ, находят, что им становится не по силам тот активный образ жизни, к которому они привыкли. Решение задачи, прежде требующей час, может занять несколько дней или даже больше. Это характерная черта жизни с ЛГ, и она не должна быть причиной чувствовать себя неполноценным. Определите приоритеты в вопросах, требующих быстрого решения, а также в делах, которые могут подождать. Это поможет Вам сконцентрироваться на важных делах и опустить несущественные проблемы. Помните, что цели должны быть реалистичными для выполнения, а время для их решения должно быть достаточным.

- При ЛГ нет каких-либо специальных диет или продуктов, которые могут усугубить болезнь.

- При осложнении ЛГ сердечной недостаточностью следует ограничить употребление поваренной соли и количество выпиваемой жидкости. Поваренная соль содержит натрий, который регулирует баланс жидкости в Вашем организме. Когда содержание жидкости в тканях увеличивается, объем крови также увеличивается, что представляет увеличение нагрузки на Ваше сердце. Один из самых эффективных способов снизить нагрузку на сердце – это уменьшение количества соли, употребляемой в пищу. Также известно, что диета с низким содержанием соли окажет большее влияние на Ваше здоровье, если она будет сочетать продукты, богатые кальцием, магнием, калием, и фосфором.

- Ограничение объема выпитой жидкости также поможет избежать или уменьшить отеки и задержку жидкости. Не рекомендуется выпивать более 2 литров в день, однако объем должен определяться индивидуально, проконсультируйтесь для определения питьевого режима с Вашим врачом.

- Для нормализации водного баланса вам могут помочь следующие советы:
измерьте количество жидкости, которую Вы пьете каждый день, по крайней мере, в течение первых нескольких недель. Два литра жидкости равняются в среднем 8 чашкам. Не забудьте считать воду, которой Вы запиваете таблетки. Супы, мороженое, желе также

должны быть посчитаны как жидкости. Увеличение веса – один из первых знаков, что Вы задерживаете жидкость. Взвешивайте себя ежедневно. Если Вы отмечаете увеличение веса при прежнем режиме питания, необходимо уведомить об этом своего врача.

- В настоящее время не установлено как влияют физические упражнения на прогноз при легочной гипертензии. Однако, если Вы вели до болезни спортивный образ жизни, посоветуйтесь со своим врачом, насколько целесообразны для Вас занятия спортом. Если Ваш врач одобряет занятия спортом, необходимо выполнение рекомендаций, чтобы не нанести себе вред:

- Не перенапрягаться. Занятие необходимо остановить при появлении таких признаков как дурнота, усталость, ощущение сдавливания в грудной клетке, учащенного сердцебиения или чрезмерной одышки. Между упражнениями используйте достаточное время для восстановления. Избегайте физической активности на улице при низкой температуре, высокой влажности.

- Помните, что подробно на все вопросы, связанные с диагнозом легочная гипертензия, образом жизни и лечением, Вам поможет врач – специалист по ЛГ.

- В настоящее время нет лекарства, излечивающего ЛГ. Однако имеются лекарственные препараты, которые способствуют улучшению и помогают больным улучшать физическое состояние. Все пациенты с ХТЭЛГ пожизненно получают антикоагулянтную терапию. При назначении варфарина Вам потребуется ежемесячный контроль анализа крови на МНО. Обратите внимание на продукты, прием которых необходимо ограничивать для облегчения лабораторного контроля.

- Врач, являющийся специалистом по ЛГ, подберет вам адекватное вашему состоянию лечение и объяснит достоинства и преимущества различных его вариантов. Подбор терапии осуществляется индивидуально, помните, что все пациенты разные, и Ваш доктор подберет схему лечения, лучший для Вас.

- Пациенту с установленным диагнозом ХТЭЛГ показано тщательное амбулаторное наблюдение с визитами к врачу каждые 6-12 мес. Требуется соблюдение общих мероприятий, регулярный приём лекарственных препаратов строго в соответствии с режимом лечения. В случае приема диуретиков – ежедневный контроль веса и диуреза, варфарина (МНО ежемесячно), при приеме АРЭ (ежемесячный контроль гемоглобина и печеночных тестов).

- Всем пациентам, совершающим авиаперелеты в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы о диагнозе, местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контактной информации с ним.

Приложение 4. Опросник для больных с подозрением на наличие ЛГ

Разработан следующий опросник для раннего скрининга больных с ЛГ, который позволяет выделить группы высокого и умеренного риска (на основе подсчета баллов: 1 балл при каждом ответе "да") развития ЛГ, для которых привлекаются дорогостоящие методы диагностики, позволяющие верифицировать диагноз и определиться с тактикой лечения. Группа низкого риска не требует направления в стационар, а опросник может применяться в качестве инструмента контроля в динамике.

	Да	Нет
1. Клинические симптомы		
одышка на высоте физической нагрузки или в покое		
повышенная утомляемость		
сердцебиение		
головокружение		
обмороки		
боли в груди		
кашель или кровохарканье		
отеки голеней и стоп		
2. Данные физикального осмотра		
Акцент (расщепление) 2 тона над легочной артерией/ шумы/ ритм галопа		
Цианоз – центральный / периферический		
Признаки ПЖ декомпенсации		
Расширение / пульсация шейных вен		
Асцит / гепатомегалия / иктеричность склер		
Периферические отеки		
Признаки, указывающие на возможную причину ЛГ		
Выраженный гепатоюгулярный рефлюкс (поражения левых отделов сердца)		
Телеангиоэктазии/ склеродактилия/ кожные проявления (системные заболевания соединительной ткани)		
Хрипы в легких (интерстициальные болезни легких, ХОБЛ, поражения левых отделов сердца)		
Признаки тромбозов вен нижних конечностей или перенесенная ТЭЛА		
3. Анамнестические сведения		
Наличие ЛГ у родственников		
Случаи внезапной смерти по неустановленной причине		
Прием лекарственных препаратов (аноректики, гормональные контрацептивы, амфетамины, кокаин, химиотерапия)		
Появление симптомов в период беременности, после родов или аборта		
Появление симптомов после ОРВИ или пневмонии		

Появление симптомов после стресса или чрезмерной физической нагрузки		
4. Наличие заболеваний, ассоциированных с ЛГ		
ВИЧ-инфекция		
Портальная гипертензия		
Системные заболевания соединительной ткани		
Врожденные системно-легочные шунты		
Саркоидоз		
Заболевания щитовидной железы Заболевания крови: состояние после спленэктомии серповидно-клеточная анемия β-талассемия хронические миелопролиферативные заболевания		
Редкие генетические заболевания или болезни обмена: болезнь Гоше болезнь Фон Гьерка наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера-Вебера-Рандю)		
5. Наличие признаков ЛГ по данным ЭКГ		
6. Наличие признаков ЛГ по данным рентгенографии органов грудной клетки		
7. При подозрении на наличие ЛГ проведение эхокардиографии:		
ВОЗМОЖНЫЙ ДИАГНОЗ «ЛГ» Скорость трикуспидальной регургитации <2,8 м/сек + СДЛА <36 мм рт. ст. + Наличие дополнительных ЭхоКГ признаков ЛГ		
ВЫСОКОВЕРОЯТНЫЙ ДИАГНОЗ «ЛГ» Скорость трикуспидальной регургитации 2,9-3,4 м/с + СДЛА 37-50 мм рт. ст. + Наличие или отсутствие дополнительных ЭхоКГ признаков ЛГ		

Пороговый балл для направления в экспертный центр ЛГ

<5 баллов	легочная гипертензия отсутствует
сумма баллов 5-10	диагноз «легочная гипертензия» вероятный: желательно направление в Экспертный центр
сумма баллов >11	диагноз «легочная гипертензия» высоковероятный: срочное направление в Экспертный центр

Список литературы

1. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е., др. Перфузионная сцинтиграфия легких у больных с легочной гипертензией различной этиологии. Евразийский кардиологический журнал 2015; 4: 21-25.
2. Белевская А.А., Дадачева З.Х., Саидова М.А., др. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца. Лечебное дело 2015; 1: 111-121.
3. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Мартынюк Т.В., др. Сопоставление векторкардиографических параметров со структурно-функциональным состоянием правого желудочка у пациентов с легочной гипертензией. Системные гипертензии 2015; 4: 57-60.
4. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Мартынюк Т.В., др. Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Consilium Medicum 2016; 5: 59-61.
5. Валиева З.С., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Применение риоцигуата для лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Кардиология 2020; 60 (8): 115-123.
6. Веселова Т.Н., Демченкова А.Ю., Мартынюк Т.В., др. Субтракционная КТ-ангиопульмонография в диагностике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Медицинская визуализация 2018; 4: 40-49.
7. Газизов В.В., Мершин К.В., Табакьян Е.А., др. Результаты легочной тромбэндартерэктомии в зависимости от величины легочного сосудистого сопротивления и ангиографического индекса поражения легочной артерии. Системные гипертензии 2020; 17 (1): 62-68.
8. Демченкова А.Ю., Веселова Т.Н., Мартынюк Т.В., др. Состояние сосудистого русла, паренхимы и перфузии легких при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии по данным субтракционной компьютерной томографической ангиопульмонографии. Кардиология 2018; 58 (5): 48-56.
9. Карабашева М.Б., Данилов Н.М., Сагайдак О.В., др. Отдаленные результаты ангиопластики легочных артерий у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. Системные гипертензии 2019; 16 (4):27-32.

10. Клименко А.А., Шостак Н.А., Демидова Н.А., Новиков И.В. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: новые аспекты формирования и прогрессирования заболевания. Клиницист 2011; 5 (1):14–17.
11. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Илопрост— ингаляционный аналог простаглицлина для лечения больных легочной гипертензией. Системные гипертензии 2011; 4: 57–63.
12. Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Парамонов В.М., др. Применение ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 силденафила у больных с легочной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал 2015; 2: 42-49.
13. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ "НИМЦ кардиологии" Минздрава России.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2018. — 304 с.
14. Мершин К.В., Акчурин Р.С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия./ Глава в монографии «Легочная гипертензия» под ред. Чазовой И.Е., Мартынюк Т.В. — М: Практика. 2015. —С. 563–602.
15. Мершина Е.А., Сеницын В.Е. Роль методов лучевой диагностики при постановке диагноза хронической тромбоэмболической легочной гипертензии Атеротромбоз 2016; 1: 16-25
16. Рябыкина Г.В., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией. Медицинский алфавит 2017; 8: 3-17.
17. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Белевская А.А., др. Сопоставление интегральных показателей векторкардиограммы с данными эхокардиографического исследования у больных идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Терапевтический архив 2019; 3: 11-16.
18. Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., Саидова М.А., Мартынюк Т.В. «Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз. Пульмонология. 2020;30(4) :427-36
19. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9: 4-23.
20. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. (I ЧАСТЬ). Терапевтический архив 2016; 88 (9): 90-101.

21. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. (2 ЧАСТЬ). Терапевтический архив 2016; 88 (10): 63-74.
22. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., др. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. Терапевтический архив 2018; 90 (9): 101-109.
23. Чазова И.Е., Валиева З.С, Наконечников С.Н., др. Сравнительный анализ клинического, функционального, гемодинамического профиля пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. Терапевтический архив_2018; 88 (10): 63-73.
24. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал 2020; 1: 78-122.
25. Чернявский А. М., Едемский А. Г., Новикова Н. В., др. Применение радиочастотной абляции легочной артерии при лечении резидуальной легочной гипертензии после легочной эндартерэктомии. Кардиология 2018; 58 (4):15-21.
26. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А., Караськов А.М. Глава "Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия"/ Руководство "Легочная гипертензия". 2-е издание под редакцией С.Н. Авдеева. —М.: ГЭОТАР-Медиа 2019. — С. 365-418.
27. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / А.М. Чернявский, А.Г. Едемский, Н.В. Новикова и др.; под общ. ред. А.М. Чернявского; ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. - Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2019. - 318 с.
28. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. Пульмонология 2016; 26 (1): 85-91.
29. Adams A, Fedullo PF. Postoperative management of the patient undergoing pulmonary endarterectomy. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 18(3): 250-256.
30. Auger W.R., Moser K.M. Pulmonary flow murmurs: a distinctive physical sign found in chronic pulmonary thromboembolic disease, Clin. Res. 1989; 37:145A.
31. Becattini C., Manina G., Busti C., et al. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2010; 126 (1): e51–e56.
32. Benson D.G, Schiebler M.L, Repplinger M.D., et al. Contrast-enhanced pulmonary MRA for the primary diagnosis of pulmonary embolism: current state of the art and future directions. Br J

- Radiol 2017; 90 (1074): 553-563.
33. Bergin C.J., Sirlin S., Hauschildt J., et al. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. *Radiology* 1997;204: 695–702.
 34. Cannon J.E, Su L., Kiely D.G., et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom national cohort. *Circulation* 2016; 133: 1761–1771.
 35. Ciurzynski M., Kurzyna M., Bochowicz A., et al. Long-term effects of acute pulmonary embolism on echocardiographic Doppler indices and functional capacity. *Clin Cardiol* 2004; Vol. 27: 693–697.
 36. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 33: 332-8.
 37. Corris P.A. National audit of pulmonary hypertension 2012. Leeds, UK: Health and Social Care Information Centre; 2013 [accessed 2016 May 9]. Available from: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB10535/nati-pulm-hype-audi-2012-rep.pdf>
 38. Chazova I., Martynyuk T., Valieva Z., et al. Clinical and instrumental characteristics of newly diagnosed patients with various forms of pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *BioMed Research International* 2020: Article ID 6836973.doi: 10.1155/2020/6836973.
 39. Cohn J.N. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 577.
 40. D'Armini A.M., Morsolini M., Mattiucci G., et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1005–1011
 41. Darocha S., Banaszkiwicz M., Pietrasik A., et al. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *Int J Cardiol.* 2018; 269: 283-288.
 42. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J., et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133: 859–71.
 43. Escribano-Subias P., Blanco I., López-Meseguer M., et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur. Respi.J.* 2012. —Vol. 40 (3).—P.596-603.
 44. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345:1465-1472.

45. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E., et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179: 615-621.
46. Fukuda K., Hiroshi Date H., Doi S., et al. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J* 2019; 83 (4): 842-945.
47. Fukui S., Ogo T., Morita Y., et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014; 43:1394–1402.
48. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J.* 2015; 46(4):903-75.
49. Gall H., Vachiéry J.L., Tanabe N. et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung* 2018; 196: 305–312.
50. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F., et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139–1141.
51. Ghofrani H.A., Hoeper M.M., Halank M., et al. Riociguat for chronic Thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: A phase II study. *Eur Respir J* 2010; Vol. 36: 792–799.
52. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F., et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369 (4): 319-329.
53. Ghofrani H.A., Simonneau G., D'Armini A.M., Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study./ *Lancet. Respir. Med.* — 2017. — Vol. 5 (10). — P.785-794.
54. Gopalan D., Delcroix M., Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Review* 2017; 26: 160108.
55. Grondelle A., Ditchey R.V., Groves B.M., et al. Thermodilution method overestimates low cardiac output in humans. *Am J Physiol* 1983. 245: H690–H692.
56. Guerin L., Couturaud F., Parent F., et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 598–605.
57. Guth S., Wiedenroth C.B., Wellenschlages M., et al. Short-term venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for massive endobronchial hemorrhage after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:643-9.

58. Hoeper M.M., Mayer E., Simonneau G. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020.
59. Hoeper M.M., Ghofrani H.A., Al-Hiti H., et al. Switching from phosphodiesterase type 5 inhibitors to riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension: The REPLACE study. E-POSTER (Nr 3802) presented on the ERS 2020 International Conference Virtual Platform. Available at: <https://ers.conference2web.com/#!/resources/late-breaking-abstract-switching-from-pde5i-to-riociguat-in-patients-with-pah-the-replace-study-158fd49b-b44a-495f-929d-3d5212141655>.
60. Jais X., D'Armini A.M., Jansa P., et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* —2008. —Vol. 52. —P.2127–2134.
61. Jais X., et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the randomised controlled RACE study. *Eur. Respir. J.* —2019. —Vol. 54 (Suppl 63).— RCT1885.
62. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1457–1464.
63. Jenkins D., Mayer E., Screaton N., Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;21:32–39.
64. Jensen K.W., Kerr K.M., Fedullo P.F., et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation* 2009; 120: 1248–1254.
65. Kataoka M., Inami T., Hayashida K., et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756 – 762.
66. Kim N.H., Delcroix M., Jais X. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801915.
67. Konstantinides C.V., Torbick A., Giancarlo Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–3080.
68. Korsholm K., Andersen A., Mellekjær S., et al. Results from more than 20 years of surgical pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017; 52(4):704-709.
69. Kovacs G., Avian A., Pienn M., et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings? *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 252–257.

70. Kramm T. et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Research in Cardiol* 2018; 107 (6): 548-553.
71. Kramm T. et al. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. *Eur J of Cardio-thoracic surgery* 2005; 28 (6): 882-888.
72. Lang I.M., Plank C., Sadushi-Kolici R., et al. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 1287–1295.
73. Lang I., Simonneau G., Pepke-Zaba J., et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case-control study. *Thromb Haemost* 2013; 110: 83–91.
74. Ley S., Ley-Zaporozhan J., Pitton M.B., et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012;22: 607–616.
75. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97–103.
76. Mahrholdt H., Wagner, A., Judd, R. M., Sechtem, U. & Kim, R. J. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26 (15): 1461–1474.
77. Mehta S., Helmersen D., Provencher S., et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2010; 17(6):301-34.
78. McGoon M., Gutterman D., Steen V., et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 14S–34S.
79. Mueller-Mottet S., Stricker H., Domenighetti G et al. Long-term data from the Swiss pulmonary hypertension registry. *Respiration* 2015; 89:127–140.
80. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702–10.
81. Neder J.A., Ramos R.P., Ota-Arakaki J.S., et al. Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. The role of cardiopulmonary exercise testing. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 604–612.
82. Nishikawa T., Dohi S. Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth* 1993; 40:142–153.

83. Olschewski H., Simonneau G., Galie N., et al. for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322-329.
84. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H., et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350: 2257–2264.
85. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–1981.
86. Pepke-Zaba J., Hoeper M.M., Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J* 2013; 41: 8–9.
87. Pretorius V, Alayadhi W, Modry D. Extracorporeal life support for the control of life-threatening pulmonary hemorrhage. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:649–50.
88. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–818.
89. Reichenberger F., Voswinckel R., Enke B., et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;. 30: 922–927.
90. Reesink H.J., van der Plas M.N., Verhey N.E., et al. Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 510–516.
91. Romanov A., Cherniavskiy A., Novikova N., et al. Pulmonary Artery Denervation for Patients With Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy. *JACC* 2020; 76 (8): 916-26.
92. Saouti N, Morshuis WJ, Heijmen RH, Snijder RJ. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35:947–952.
93. Shah S., Boyd G., Pyne C.T., et al. Right heart catheterization using antecubital venous access: feasibility, safety and adoption rate in a tertiary center. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 84 (1): 70-74.
94. Simonneau G., D’Armini A.M., Ghofrani H.A., et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*, 2015 May, 45(5): 1293- 302.
95. Skoro-Sajer N., Marta G., Gerges C., et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax* 2014;.69:116–122.
96. Stasch J.P., et al. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation* 2011; 123: 2263-2274.

97. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K., et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485– 488.
98. Sugiyama M., Fukuda T., Sanda Y., et al. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2014; 32:375 – 382
99. Surie S, Tijssen MA, Biervliet JD et al. Chorea in adults following pulmonary endarterectomy. *Mov Disord.* 2010 Jun 15;25(8):1101-4.
100. Suntharalingam J., Treacy C.M., Doughty N.J., et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229–2
101. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1635–1645.
102. Taran I., Belevskaya A.A., Saidova M.A., Martynyuk T.V., Chazova I.E. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular–Pulmonary Arterial Coupling. *Lung* 2018; 196:745–753.
103. Taran I., Valieva Z.S., Belevskaya A.A., Saidova M.A., Martynyuk T.V., Chazova I.E. Features of the disease in patients with precapillary pulmonary hypertension with essential hypertension and carbohydrate metabolism disorders. *Journal of Hypertension* 2019; 37: e203. doi: 10.1097/01.hjh.0000572616.51506.ca.
104. Tsai C.H., Wu C.K., Kuo P.H., et al. Riociguat Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Acta Cardiol. Sin* 2020; 36 (1): 64-71.
105. Tunariu N., Gibbs S., Win Z., et al. Ventilation-perfusion scintigraphy Is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680–684.
106. van Thor M.C., Ten Klooster L., Snijder R.J., et al. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; 22: 163-168.
107. Wagenvoort C.A. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995; 107: 10S–17S.
108. Wilkens H., Lang I., Behr J., et al. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Respir Investig.* 2013; 51(3):134-46.

109. Wilkens, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int. J. Cardiol.* 2018; 272: 69-78.
110. Yamamoto K., Tanabe N., Suda R., et al. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respir Investig* 2017; 55 (4): P.270-275.
111. Zhai Z, Murphy K, Tighe H, et al. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2011; 140: 1284–1291.
112. Zoreka et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Measurement: A Challenge for Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Int J Respir Pulm Med* 2015; 2: 1.
113. AMBER-1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01884675/>