

# Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: от патогенеза к выбору тактики лечения

З.С. Валиева<sup>✉1</sup>, Т.В. Мартынюк<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Представлены данные о патогенезе хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), которые служат обоснованием подходов к выбору терапии. ХТЭЛГ обычно начинается со стойкой обструкции крупных и/или средних легочных артерий организованными тромбами. Нарушение лизиса тромбов может быть связано с аномальным фибринолизом, гематологическими или аутоиммунными заболеваниями. Молекулярные процессы, лежащие в основе поражения мелких сосудов, до конца не изучены. Степень поражения мелких сосудов оказывает существенное влияние на тяжесть ХТЭЛГ и послеоперационные исходы. Лечение ХТЭЛГ эволюционировало с развитием трех направлений – легочной эндартерэктомии, баллонной ангиопластики легочных артерий и специфической терапии, применяемой при легочной артериальной гипертензии. В статье продемонстрированы возможности мультимодального подхода в лечении этой категории пациентов.

**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, патогенез, специфическая терапия, легочная эндартерэктомия, баллонная ангиопластика легочных артерий, мультимодальный подход

**Для цитирования:** Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: от патогенеза к выбору тактики лечения. Терапевтический архив. 2022;94(7):791–796. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201741

EDITORIAL ARTICLE

## Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from pathogenesis to the choice of treatment tactics

Zarina S. Valieva<sup>✉1</sup>, Tamila V. Martynyuk<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

Presents data on the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), which serve as a rationale for approaches to the choice of treatment. CTEPH usually begins with persistent obstruction of the large and/or medium pulmonary arteries by organized thrombi. Impaired lysis of thrombi may be associated with abnormal fibrinolysis, hematological or autoimmune diseases. The molecular processes underlying the lesions of small vessels are not fully understood. The degree of small-vessel disease has a significant impact on the severity of CTEPH and postoperative outcomes. The CTEPH treatment has evolved with the development of three directions – pulmonary endarterectomy, balloon angioplasty of pulmonary arteries and the use of specific therapy used for pulmonary arterial hypertension. The paper demonstrates the possibilities of a multimodal approach in the treatment of this category of patients.

**Keywords:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pathogenesis, specific therapy, pulmonary endarterectomy, balloon angioplasty of the pulmonary arteries, multimodal approach

**For citation:** Valieva ZS, Martynyuk TV. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from pathogenesis to the choice of treatment tactics. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):791–796. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201741

## Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – редкая жизнеугрожающая форма легочной гипертензии (ЛГ), вызванная обструкцией легочных сосудов остаточными организованными тромбами, что приводит к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности. Данная форма

ЛГ относится к группе 4 в клинической классификации. Согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и лечению ЛГ 2015 г. диагноз ХТЭЛГ устанавливается при выявлении критериев прекапиллярной ЛГ: среднее давление в легочной артерии (срДЛА)  $\geq 25$  мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии (ЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст., ЛСС  $> 3$  ЕД Вуда; несоответствие

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Валиева Зарина Солтановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(495)414-68-33; e-mail: v.zarina.v@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9041-3604

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: trukhiniv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9022-8097

✉ Zarina S. Valieva. E-mail: v.zarina.v@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9041-3604

Tamila V. Martynyuk. ORCID: 0000-0002-9022-8097

вентиляции и перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких при наличии по крайней мере одного большого дефекта перфузии в одном сегменте или в двух субсегментах легких; при наличии тромботических поражений легочных сосудов по данным компьютерной или магнитно-резонансной ангиопульмонографии спустя не менее чем 3-месячной эффективной антикоагулянтной терапии [1].

### Основы патогенеза

ХТЭЛГ имеет сложную патофизиологию из-за нарушений как в эластических, так и резистивных ЛА [2]. В отличие от острой тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА) отсутствует линейная корреляция между выраженностью обструкции легочных сосудов и степенью повышения ЛСС [3]. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ также служат генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных веществ, вторичное тромбообразование, прогрессирующее ремоделирование мелких ЛА и артериол. Если общая степень сужения легочного сосудистого русла достигает 50–60%, развивается ХТЭЛГ.

Изменения в ЛА при ХТЭЛГ можно условно разделить на 2 компонента (рис. 1). Первый из них включает изменения крупных сосудов до уровня субсегментарных ветвей. Патологические поражения представлены в виде организованных тромбов, плотно фиксированных к сосудистой стенке ЛА эластического типа. Эти тромбы могут полностью закрывать просвет или образовывать различной степени стенозы, сети и тяжи. Второй компонент связан с изменениями мелких легочных сосудов и микрососудистого русла. В наиболее тяжелой форме ХТЭЛГ может проявляться очаговым капиллярным гемангиоматозом и посткапиллярным венозным ремоделированием как следствие шунтирования крови из бронхиальных в ЛА [4]. Экспериментальные исследования показали, что стафилококковая инфекция, эндотелиальная дисфункция, ингибирование фибринолиза, нарушение ангиогенеза, воспалительные или иммунологические механизмы могут вносить вклад в развитие ХТЭЛГ [5–7].

Отсутствие четкой молекулярной основы процессов, лежащих в основе микроваскулопатии, характерной для ХТЭЛГ, является серьезным препятствием для успешного лечения этого заболевания. Однако в последние годы накапливаются доказательства, подтверждающие роль сигнальных путей, которые связаны с эндотелиальной дисфункцией. Поражение эндотелия легочных сосудов не только нарушает баланс между веществами с вазоконстрикторными и вазодилатирующими свойствами, но также может инициировать процессы, которые ответственны за функциональное и структурное ремоделирование легочных сосудов [8].

Среди многочисленных биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, NO и его вторичный мессенджер – циклический гуанозинмонофосфат – не только действуют как вазодилаторы, но также ослабляют активацию лейкоцитов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [9–11]. Помимо NO эндотелий также вырабатывает простаглицлин, который является не только еще одним ключевым вазодилатором, но и мощным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов, обладает антипролиферативным и иммуномодулирующим действиями [12]. Помимо вышеперечисленных медиаторов эндотелиальные клетки легочных сосудов также являются одним из основных источников эндотелина (ЭТ-1), который, как известно,



Рис. 1. Патогенез ХТЭЛГ [4].

Fig. 1. Pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

является мощным вазоконстрикторным агентом [13]. У пациентов с ХТЭЛГ в плазме крови и в тканях обнаруживаются повышенные уровни ЭТ-1 [14]. Кроме того, в ряде работ показано, что уровень ЭТ-1 в плазме крови у пациентов с ХТЭЛГ коррелирует с тяжестью заболевания [15].

Прогрессирующее развитие микрососудистых изменений может объяснить, почему состояние некоторых пациентов с ХТЭЛГ ухудшается даже при отсутствии рецидивов ТЭЛА. Эти пациенты имеют высокий риск послеоперационных осложнений [16, 17], так как проведение легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ) при поражении дистального русла не представляется возможным. При выраженном ремоделировании легочных сосудов у таких пациентов сохраняется резидуальная ЛГ после проведенной операции ЛЭЭ [18]. Поэтому для получения оптимального результата важна ранняя диагностика ХТЭЛГ и своевременное начало лечения до того, как произойдет ремоделирование мелких сосудов.

Таким образом, современные представления о патогенезе ХТЭЛГ вышли за рамки собственно хронической обструкции легочных сосудов тромботическими массами с развитием дисфункции правого желудочка и указывают на сложное заболевание, включающее как проксимальное поражение легочных сосудов, так и микроваскулопатию с обширным ремоделированием легочного сосудистого русла. Современные данные убедительно свидетельствуют о важной роли эндотелиальной дисфункции в развитии микроваскулопатии при ХТЭЛГ и могут объяснить, почему препараты, улучшающие функцию эндотелия, имеют благоприятное соотношение пользы и риска у пациентов с ХТЭЛГ.

Дальнейшие исследования по изучению микроваскулопатии у этой категории пациентов могут помочь выявить больных с наибольшей эффективностью трех доступных в настоящее время стратегий лечения (ЛЭЭ, медикаментозная терапия и баллонная ангиопластика – БАП) и предотвратить прогрессирование заболевания.

### Современные возможности лечения ХТЭЛГ с применением мультимодального подхода

Ранняя диагностика ХТЭЛГ является залогом своевременного лечения. ХТЭЛГ – уникальная форма ЛГ, поскольку

оперативное вмешательство может быть потенциально излечивающим, в связи с этим в настоящее время стандартом лечения ХТЭЛГ является операция ЛЭЭ. Каждый пациент с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ должен оцениваться мультидисциплинарной командой специалистов на предмет возможности выполнения ЛЭЭ [1, 4, 19]. В случае неоперабельности больной должен быть консультирован мультидисциплинарным консилиумом другого экспертного центра по ЛГ. Показаниями к операции ЛЭЭ являются верифицированный диагноз ХТЭЛГ, доказанный тромбоэмболический генез ЛГ при соответствующих изменениях ЛА, ЛСС > 300 дин×с×см<sup>-5</sup>, 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 [1, 4, 20, 21].

Основными противопоказаниями к операции ЛЭЭ являются недоступное поражение ЛА, поскольку оно обуславливает высокий риск резидуальной ЛГ в послеоперационном периоде, подтвержденная посткапиллярная ЛГ, тяжелая почечная недостаточность, вызванная нестойкими явлениями по большому кругу кровообращения, а самостоятельным заболеванием почек [1, 4, 21, 22]. Если пациент признан неоперабельным на основании решения специалистов из двух экспертных центров либо у него выявлена резидуальная ХТЭЛГ, а также если пациент категорически отказывается от предложенного оперативного лечения, рекомендуется специфическая терапия [1, 4, 23]. Теоретическая база в пользу применения при ХТЭЛГ специфической терапии, используемой при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), основывается на патофизиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этих форм ЛГ [24, 25].

Селективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (иФДЭ-5) силденафил в дозе 40 мг 3 раза в сутки протестирован в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом 12-недельном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) у 19 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ [26]. Через 12 нед не наблюдалось различий по дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (ДТ6МХ), несмотря на улучшение функционального класса – ФК ( $p=0,025$ ) и ЛСС ( $p=0,044$ ). Это пилотное исследование было недостаточно мощным для оценки первичной конечной точки, с тех пор более масштабные испытания силденафила при неоперабельной ХТЭЛГ не проводились.

Неселективный антагонист рецепторов эндотелина (АРЭ) бозентан в исследовании BENEFIT (157 пациентов с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ) не приводил к улучшению ДТ6МХ, несмотря на положительное влияние на ЛСС (-24%), сердечный индекс [ $+0,3$  л/(мин×м<sup>2</sup>)], общее ЛСС (-193 дин×с×см<sup>-5</sup>) [27].

В 2017 г. опубликованы первые данные РКИ MERIT-1 с применением двойного АРЭ мацитентана, в котором показано значительное улучшение ДТ6МХ и ЛСС по сравнению с плацебо у 80 пациентов с ХТЭЛГ, признанных неоперабельными: ЛСС уменьшилось на 73,0% от исходного в группе мацитентана, что соответствует среднему уменьшению на 206 дин×с×см<sup>-5</sup>, и на 87,2% в группе плацебо, что соответствует среднему уменьшению на 86 дин×с×см<sup>-5</sup> ( $p=0,041$ ). В подгруппе пациентов, получавших базовую терапию иФДЭ-5 и простаноидами, присоединение мацитентана привело к улучшению ЛСС по сравнению с таковым у пациентов, получавших плацебо ( $p=0,041$ ). К 24-й неделе ДТ6МХ увеличилась в среднем на 35,0 м в группе мацитентана в сравнении с 1,0 м в группе плацебо ( $p=0,033$ ) [28].

Достоверных различий по динамике индекса одышки по Боргу между группами лечения не отмечалось. Интересно, что это было первое РКИ при ХТЭЛГ, в котором оценивалась комбинация АРЭ с другими препаратами, одобренными для лечения ЛАГ, за исключением риоцигуата (61% пациентов получали иФДЭ-5 off-label или пероральные/ингаляционные простаноиды). За 76 пациентами, завершившими 24-недельный период лечения мацитентаном в исследовании MERIT-1, продолжали наблюдение в многоцентровом открытом исследовании MERIT-2. Результаты исследования ожидаются в ближайшее время.

Илопрост – единственный химически стабильный аналог простаглицлина в ингаляционной форме, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ХТЭЛГ при отсутствии возможности хирургического лечения, является препаратом 2-й линии для постоянного лечения пациентов с ХТЭЛГ при наличии неоперабельной или резидуальной формы после проведенной ЛЭЭ. Препарат рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии [1, 4, 23]. В РКИ AIR-1 эффективность илопроста оценивалась у 203 больных ЛГ различной этиологии, 57 из них имели ХТЭЛГ (неоперабельные формы) [29]. Повторные ингаляции в течение дня проводились 6–9 раз по 2,5–5 мкг на ингаляцию (в среднем до 45 мкг/сут). Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физической нагрузке, достоверно снижал ЛСС и частоту клинических событий.

Представляют интерес результаты исследования STREPH с трепростинилом, который пока в Российской Федерации не зарегистрирован [30]. Длительное подкожное введение трепростинила оказалось безопасным и эффективным у 105 пациентов с тяжелой неоперабельной ХТЭЛГ с улучшением ДТ6МХ, ЛСС, ФК и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В этом исследовании 30% пациентов получали другие легочные вазодилататоры.

В настоящее время единственным препаратом с высоким классом доказательности у пациентов с ХТЭЛГ является стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат [1, 4, 24]. Профиль эффективности и безопасности препарата изучен в ходе РКИ III фазы, CHEST-1. Среди пациентов, включенных в исследование ( $n=261$ ), были пациенты как с неоперабельной (72%), так и резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ (28%). Через 16 нед риоцигуат значительно улучшил переносимость физических нагрузок: прирост ДТ6МХ в группе риоцигуата составил 46 м ( $p<0,001$ ) по сравнению с группой плацебо. Позитивный результат также наблюдался по ряду вторичных конечных точек: снижение ЛСС -246 дин×с×см<sup>-5</sup> ( $p<0,001$ ), снижение уровня NT-proBNP -444 пг/мл ( $p<0,001$ ), улучшение ФК ( $p=0,003$ ). В исследовании продемонстрирован благоприятный профиль безопасности риоцигуата [31]. Длительное лечение риоцигуатом пациентов с ХТЭЛГ оценивалось в исследовании CHEST-2, включившем 237 пациентов, которые завершили участие в исследовании CHEST-1. В ходе наблюдения за пациентами в течение 1 года выявлено, что улучшения показателей ДТ6МХ и ФК, которые наблюдались в финале исследования CHEST-1, в целом сохранились. Большинство (90%) пациентов через 1 год терапии получали риоцигуат в максимальной дозировке, при этом снижение дозы наблюдалось достаточно редко, что свидетельствует в пользу переносимости препарата при длительном применении. Общая выживаемость пациентов в исследовании CHEST-2 составила 97% к концу 1-го года исследования и 93% к концу 2-го года исследования [27, 32, 33].

В феврале 2019 г. опубликованы результаты исследования долгосрочной терапии риоцигуатом больных

неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ после операции ЛЭЭ в условиях реальной клинической практики. В данном исследовании проводилась оценка клинических и лабораторных показателей, анализировались время до летального исхода и время до развития клинического ухудшения состояния пациентов. Также предпринята попытка определить предикторы клинического ухудшения и риска летального исхода; проведено сравнение данных по применению риоцигуата в реальной клинической практике с результатами РКИ. Ретроспективный анализ данных 36 пациентов проведен с 2014 по 2019 г. Большая часть пациентов имели неоперабельную форму ХТЭЛГ (92%). У всех пациентов исследования инициирована терапия риоцигуатом, но в ряде случаев была возможна эскалация лекарственной терапии и проведение БАП ЛА. Средняя длительность терапии риоцигуатом составила 2,3 года, при этом большинство (83%) пациентов получали риоцигуат в максимальной дозе 2,5 мг 3 раза в день. Через 4 года общая выживаемость пациентов в исследовании составила 80%, а клиническое ухудшение отмечалось только у 7 пациентов. Выживаемость без событий клинического ухудшения через 4 года составила 63%. Отмечались улучшения таких показателей, как ДТ6МХ, NT-proBNP, ФК (Всемирная организация здравоохранения) [34, 35]. Процент пациентов (83%), получавших риоцигуат в максимальной дозировке 2,5 мг 3 раза в день, соответствует результатам исследований CHEST и результатам пролонгированного исследования II фазы [36, 37].

Важной опцией лечения у пациентов с ХТЭЛГ является выполнение БАП ЛА [1, 4, 24, 38]. Большинство специалистов назначают терапию специфическими препаратами перед выполнением БАП с целью улучшения профиля безопасности процедуры, однако отсутствуют клинические исследования о влиянии данного подхода на частоту осложнений, связанных с эндоваскулярным лечением. По некоторым данным, комбинированный подход в виде назначения специфических препаратов совместно с проведением БАП обеспечивает лучшие результаты по сравнению с применением только медикаментозной терапии. Появляется все больше данных, демонстрирующих положительный эффект сочетанного применения медикаментозной терапии и хирургического лечения [39]. Существует доказательная база в пользу применения этих подходов в случае, если у пациента после ЛЭЭ сохраняются симптомы, а уровень срДЛА составляет более 30 мм рт. ст. P. Bresser и соавт. продемонстрировали, что применение риоцигуата в качестве подготовительной терапии при БАП ЛА у пациентов с тяжелой неоперабельной ХТЭЛГ может приводить к лучшим исходам. После проведения БАП только в группе риоцигуата наблюдалось достоверное снижение уровня NT-proBNP. Также отмечено, что на фоне терапии риоцигуатом потребовалось значительно меньше сессий БАП и количества контраста для достижения рДЛА [40]. Результаты исследования RACE (ClinicalTrials.gov: NCT02634203) показывают, что снижение ЛСС через 1 год было сопоставимым между пациентами с неоперабельной ХТЭЛГ, принимавших риоцигуат, и пациентами, которым была выполнена БАП ЛА [41]. Однако частота побочных эффектов, связанных с БАП, значительно уменьшилась, если эндоваскулярному лечению предшествовало 6-месячное лечение риоцигуатом. Как и в случае с проведением ЛЭЭ, уровень квалификации специалистов в медицинском центре имеет ключевое значение для успешного выполнения БАП.

Показано, что предоперационное ЛСС является предиктором послеоперационной летальности [23, 40]. Тем не менее в ряде случаев лечение специфическими препаратами

рассматривается в качестве подготовительной терапии («bridge»-терапия) перед ЛЭЭ у пациентов, в частности с высоким ЛСС, перед операцией, после оценки мультидисциплинарной командой специалистов в экспертном центре. K. Jensen и соавт. оценивали влияние специфической терапии на гемодинамику до ЛЭЭ и исходы после операции [42]. Авторы показали, что использование специфических препаратов приводило к отсрочке времени обращения за ЛЭЭ с минимальным улучшением величины предоперационного срДЛА. Кроме того, применение специфической терапии не приводило к каким-либо различиям в гемодинамике или исходах после ЛЭЭ.

В работе N. Nagaya и соавт. 29% операбельных пациентов с ХТЭЛГ получали специфическую терапию до ЛЭЭ. У этих пациентов гемодинамический профиль был более тяжелым по сравнению с пациентами, не получавшими специфическую терапию, при этом не наблюдалось существенной разницы ни в послеоперационном ЛСС, ни в послеоперационных осложнениях между двумя группами. Что еще более интересно, авторы обнаружили, что предварительная терапия специфическими препаратами была связана с повышенным риском смерти. Возможным объяснением этого может быть задержка в направлении на оперативное лечение из-за применения курса медикаментозной терапии. Эта задержка объясняется средним периодом времени для оценки эффективности лечения от 12 до 16 нед [43]. К сожалению, РКИ PEA Bridging Study, изучавшее безопасность и эффективность риоцигуата перед ЛЭЭ у пациентов с операбельной ХТЭЛГ и высоким предоперационным ЛСС ( $>800$  дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$ ), пришлось прекратить по причине недостаточного набора больных (NCT03273257).

Таким образом, вопрос о потенциальной роли подготовительной специфической терапии до ЛЭЭ у операбельных пациентов с ХТЭЛГ остается открытым.

## Заключение

В патогенезе ХТЭЛГ важную роль играет тромботическое поражение ЛА эластического типа наряду с развитием легочной микроваскулопатии. В настоящее время реализация мультимодального подхода зависит от опыта экспертных центров по проблеме ХТЭЛГ. Ряд крупных РКИ в совокупности с небольшими открытыми исследованиями показали, что специфические препараты, используемые при лечении ЛАГ, способны вызывать улучшения в гемодинамическом и функциональном статусе больных ХТЭЛГ с неоперабельной или резидуальной формами. На основании этих исследований в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. обосновывается применение специфической терапии у пациентов с неоперабельной или с резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ, проведение БАП ЛА при технической возможности эндоваскулярного лечения. Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания патофизиологических основ заболевания с применением нового дизайна и конечных точек для мониторинга течения заболевания и оптимизации специфической терапии.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

АРЭ – антагонист рецепторов эндотелина  
БАП – баллонная ангиопластика  
ДЛА – давление в легочной артерии  
ДТ6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы  
иФДЭ-5 – ингибитор фосфодиэстеразы типа 5  
ЛА – легочная артерия  
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия  
ЛГ – легочная гипертензия  
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

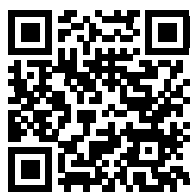
ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
срДЛА – среднее давление в легочной артерии  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ФК – функциональный класс  
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия  
ЭТ-1 – эндотелин  
NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. DOI:10.1183/13993003.01032-2015
- Lang M, Pesavento R, Bonderman D. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41:462-8. DOI:10.1183/09031936.00049312
- Azarian R, Wartski M, Colligon MA, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med*. 1997;38:980-3.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;1:6-43 [Chazova IE, Martynyuk V, Valieva ZS, et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2021;1:6-43 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43
- Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:678-84. DOI:10.1161/ATVBAHA.107.156000
- Frey MK, Alias S, Winter MP, et al. Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000772. DOI:10.1161/JAHA.113.000772
- Chibana H, Tahara N, Itaya N, et al. Pulmonary artery dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2017;17:30-2. DOI:10.1016/j.ijcha.2017.09.001
- Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53:1801887. DOI:10.1183/13993003.01887-2018
- Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res*. 2001;88:756-62. DOI:10.1161/hh0801.089861
- Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1989;83:1774-7. DOI:10.1172/JCI114081
- Kariya K, Kawahara Y, Araki S, et al. Antiproliferative action of cyclic GMP-elevating vasodilators in cultured rabbit aortic smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 1989;80:143-7. DOI:10.1016/0021-9150(89)90022-1
- Kothapalli D, Stewart SA, Smyth EM, et al. Prostacyclin receptor activation inhibits proliferation of aortic smooth muscle cells by regulating cAMP response element binding protein- and pocket protein-dependent cyclin a gene expression. *Mol Pharmacol*. 2003;64:249-58. DOI:10.1124/mol.64.2.249
- Chaumais MC, Guignabert C, Savale L, et al. Clinical pharmacology of endothelin receptor antagonists used in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15:13-26. DOI:10.1007/s40256-014-0095-y
- Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, et al. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2006;70:1058-63. DOI:10.1253/circj.70.1058
- Bauer M, Wilkens H, Langer F, et al. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 2002;105:1034-6. DOI:10.1161/hc0902.105719
- Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:1203-11. DOI:10.1067/j.mtc.2002.127313
- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J*. 1992;5:334-42. PMID: 1572447.
- Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24:263-71. DOI:10.1183/16000617.00000815
- Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation*. 2016;133:859-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522
- Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н., и др. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. *Терапевтический архив*. 2019;88(10):77-87 [Chazova IE, Valieva ZS, Nakonechnikov SN. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;88(10):77-87 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000343
- Fukuda K, Date H, Doi S, et al. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J*. 2019;83(4):842-5. DOI:10.1253/circj.CJ-66-0158
- Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2010. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135(3):125-30. DOI:10.1016/S0167-5273(11)70493-4
- Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекоменда-

- ции, 2020. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137>. Ссылка активна на 11.04.2022 [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines, 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137>. Accessed: 04.11.2022 (in Russian)].
24. Farber HW, Humbert M, Hoepfer MM, et al. Riociguat in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): evaluation of abbreviated versions of the ESC/ERS risk assessment tool in CHEST-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:A3787.
  25. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):372-80. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30022-4
  26. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134:229-36. DOI:10.1378/chest.07-2681
  27. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2127-34. DOI:10.1016/j.jacc.2008.08.059
  28. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5:785-94. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30305-3
  29. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9. DOI:10.1056/NEJMoa020204
  30. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:239-48. DOI:10.1016/S2213-2600(18)30367-9
  31. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29. DOI:10.1056/NEJMoa1209657
  32. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-302. DOI:10.1183/09031936.00087114
  33. Ghofrani HA, Gomez Sanchez MA, Humbert M, et al. Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Respir Med*. 2020;178:106220. DOI:10.1016/j.rmed.2020.106220
  34. Halank M, Hoepfer MM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a phase II long-term extension study. *Respir Med*. 2017;12:850-56.
  35. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J*. 2014;43:1394-402. DOI:10.1183/09031936.00012914
  36. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160119. DOI:10.1183/16000617.0119-2016
  37. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828. DOI:10.1183/13993003.02828-2020
  38. Ghofrani HA, D'Armini AM, Kim NH, et al. Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2021;177:106293. DOI:10.1016/j.rmed.2020.106293
  39. 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. DOI:10.1016/j.jtcvs.2010.11.024
  40. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23:595-600. DOI:10.1183/09031936.04.00020004
  41. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, et al. BPA and Riociguat for the Management of Inoperable CTEPH: Results of the Extension Study Following the RACE Randomized Controlled Trial (RCT). *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:A1182. DOI:10.1164/ajrccm.conference.2021.203.1\_MeetingAbstracts.A1182
  42. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. 2009;120(13):1248-54. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865881
  43. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2003;123(2):338-43. DOI:10.1378/chest.123.2.338

Статья поступила в редакцию/The article received: 11.04.2022



OMNIDOCTOR.RU