

Предикторы развития резидуальной легочной гипертензии у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

О.Я. Васильцева¹, Д.Ф. Зейналов¹, А.Г. Едемский¹, А.Г. Лавров², Д.С. Гранкин¹, Д.А. Сирота^{1,3}, А.М. Чернявский^{1,3}

Для корреспонденции:

Девран Фикрадович Зейналов,
devranzeynalov@mail.ru

Поступила в редакцию 23 января 2025 г.

Исправлена 1 мая 2025 г.

Принята к печати 12 сентября 2025 г.

Цитировать:

Васильцева О.Я., Зейналов Д.Ф., Едемский А.Г., Лавров А.Г., Гранкин Д.С., Сирота Д.А., Чернявский А.М. Предикторы развития резидуальной легочной гипертензии у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2025;29(3):5-17. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2025-3-5-17>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: О.Я. Васильцева, Д.Ф. Зейналов, А.М. Чернявский

Сбор и анализ данных: О.Я. Васильцева, Д.Ф. Зейналов, А.Г. Едемский, Д.С. Гранкин, Д.А. Сирота

Статистическая обработка данных:

Д.Ф. Зейналов, А.Г. Лавров

Написание статьи: О.Я. Васильцева,

Д.Ф. Зейналов

Исправление статьи: О.Я. Васильцева,

А.М. Чернявский

Утверждение окончательного варианта

статьи: все авторы

ORCID

О.Я. Васильцева,

<https://orcid.org/0000-0002-2932-3159>

Д.Ф. Зейналов,

<https://orcid.org/0000-0002-0315-6145>

А.Г. Едемский,

<https://orcid.org/0000-0002-6661-7826>

А.Г. Лавров,

<https://orcid.org/0000-0001-8138-3186>

Д.С. Гранкин,

<https://orcid.org/0000-0002-0083-8888>

Д.А. Сирота,

<https://orcid.org/0000-0002-9940-3541>

А.М. Чернявский,

<https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

© Васильцева О.Я., Зейналов Д.Ф., Едемский А.Г., Лавров А.Г., Гранкин Д.С., Сирота Д.А., Чернявский А.М., 2025

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

² ООО «НовИнТех», Томск, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. После легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ) у части пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) в послеоперационном периоде формируется резидуальная легочная гипертензия (ЛГ), играющая определяющую роль в формировании отдаленной летальности. Однако до настоящего времени отсутствуют практические инструменты для прогнозирования ее вероятности.

Цель. Выявить предикторы резидуальной легочной гипертензии после легочной эндартерэктомии.

Методы. Проведено ретроспективное когортное обсервационное исследование с участием 353 пациентов в возрасте от 19 до 77 лет с ХТЭЛГ, которым была выполнена ЛЭЭ в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России с 2004 по 2019 г. Пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование перед ЛЭЭ и после нее в госпитальном и отдаленном (через 12 месяцев) периодах. Первичной конечной точкой была резидуальная ЛГ. Предикторы резидуальной ЛГ определялись с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа.

Результаты. Выявлены независимые немодифицируемые предикторы резидуальной ЛГ после ЛЭЭ – АВ (IV) группа крови; кальцификация тромба в биопсийном материале тромботических масс; онкологическое заболевание в анамнезе; среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) > 50 мм рт. ст. по данным тензиометрии малого круга кровообращения (МКК); легочное сосудистое сопротивление > 1000 дин·с·см⁻⁵ по данным тензиометрии МКК; отношение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана к систолическому давлению в легочной артерии < 0,154 мм/мм рт. ст. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) > 50 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ. Также выявлены модифицируемые предикторы – тромбоз вен любой локализации после ЛЭЭ в динамике; ожирение; анемия; нерегулярный прием варфарина; недостижение целевых значений международного нормализованного отношения (МНО); курение; время задержки диагноза и лечения на 6 и более месяцев. Наиболее значимое влияние имело время задержки лечения на 6 (отношение шансов – 5,3; 95%-й доверительный интервал [1,6; 17,8], $p = 0,003$) и более месяцев.

Заключение. Впервые выявлены модифицируемые и немодифицируемые предикторы резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у пациентов с ХТЭЛГ. Предложена оптимизация алгоритма для обеспечения ранней диагностики и лечения ХТЭЛГ.

Ключевые слова: легочная эндартерэктомия; хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; резидуальная легочная гипертензия; предикторы резидуальной легочной гипертензии; модифицируемые и немодифицируемые предикторы



Predictors of the development of residual pulmonary hypertension in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Oksana Ya. Vasil'tseva¹, Devran F. Zeinalov¹, Alexander G. Edemskiy¹, Alexey G. Lavrov², Denis S. Grankin¹, Dmitry A. Sirota^{1,3}, Aleksandr M. Chernyavskiy^{1,3}

Corresponding author:

Devran F. Zeinalov, devranzeinalov@mail.ru

Received 23 January 2025. Revised 1 May 2025. Accepted 12 September 2025.

How to cite: Vasil'tseva O.Ya., Zeinalov D.F., Edemskiy A.G., Lavrov A.G., Grankin D.S., Sirota D.A., Chernyavskiy A.M. Predictors of the development of residual pulmonary hypertension in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2025;29(3):5-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2025-3-5-17>

Funding

The study did not have sponsorship.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors

Conception and study design: O.Ya. Vasil'tseva, D.F. Zeinalov, A.M. Chernyavskiy

Data collection and analysis:

O.Ya. Vasil'tseva, D.F. Zeinalov, A.G. Edemskiy, A.G. Lavrov, D.S. Grankin, D.A. Sirota

Statistical analysis: D.F. Zeinalov, A.G. Lavrov

Drafting the article: O.Ya. Vasil'tseva, D.F. Zeinalov

Critical revision of the article: O.Ya. Vasil'tseva, A.M. Chernyavskiy

Final approval of the version to be published:

O.Ya. Vasil'tseva, D.F. Zeinalov, A.G. Edemskiy, A.G. Lavrov, D.S. Grankin, D.A. Sirota, A.M. Chernyavskiy

ORCID

O.Ya. Vasil'tseva,

<https://orcid.org/0000-0002-2932-3159>

D.F. Zeinalov,

<https://orcid.org/0000-0002-0315-6145>

A.G. Edemskiy,

<https://orcid.org/0000-0002-6661-7826>

A.G. Lavrov, <https://orcid.org/0000-0001-8138-3186>

D.S. Grankin, <https://orcid.org/0000-0002-0083-8888>

D.A. Sirota, <https://orcid.org/0000-0002-9940-3541>

A.M. Chernyavskiy,

<https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

© 2025 Vasil'tseva et al.

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

² NovInTech LLC, Tomsk, Russian Federation

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract

Background: After pulmonary endarterectomy (PEA), some patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) develop residual pulmonary hypertension (PH) in the postoperative period, which plays a decisive role in long-term mortality. However, to date there are no practical tools for its predicting.

Objective: The study was aimed at identifying predictors of residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy.

Methods: This retrospective cohort observational study involved 353 patients aged 19 to 77 years with CTEPH who underwent PEA at the FSBI "Academician E.N. Meshalkin National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation between 2004 and 2019. Patients underwent clinical and instrumental evaluation before PEA and after it, both during the in-hospital period and at long-term follow-up (after 12 months). The primary endpoint was residual PH. Predictors of residual PH were identified using univariate logistic regression analysis.

Results: The following independent non-modifiable predictors of residual PH after PEA were identified: AB (IV) blood group, thrombus calcification in biopsy specimens of thrombotic material, history of malignancy, average pulmonary artery pressure > 50 mmHg as assessed by pulmonary circulation tensiometry, pulmonary vascular resistance > 1000 dyn·s·cm⁻⁵ according to pulmonary hemodynamics measuring, tricuspid annular plane systolic excursion to systolic pulmonary artery pressure ratio (TAPSE/sPAP) < 0.154 mm/mm Hg according to echocardiography data, and systolic pulmonary artery pressure > 50 mmHg according to echocardiography data. Revealed modifiable predictors included venous thrombosis of any location during follow-up after PEA, obesity, anemia, irregular warfarin intake, failure to achieve target INR values, smoking, and delayed diagnosis and treatment on ≥ 6 months. Herein, the treatment delay on ≥ 6 months had the most significant effect (odds ratio 5.3; 95 % confidence interval [1.6; 17.8], $p = 0.003$).

Conclusion: For the first time, both modifiable and non-modifiable predictors of residual PH after PEA have been identified in patients with CTEPH. An optimized algorithm has been proposed to facilitate early diagnosis and treatment of CTEPH.

Keywords: pulmonary endarterectomy; chronic thromboembolic pulmonary hypertension; residual pulmonary hypertension; predictors of residual pulmonary hypertension; modifiable and non-modifiable predictors



Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является отдаленным осложнением единственного эпизода или рецидивирующего течения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1; 2]. Она развивается примерно у 10 % лиц в течение первых двух лет после перенесенного эпизода ТЭЛА [3; 4] и, как правило, у пациентов, которым не удалось своевременно установить правильный диагноз, провести эффективную реперфузионную терапию и назначить адекватное профилактическое лечение повторных эпизодов тромбоэмболии [5–8]. Даже в случаях успешной верификации эпизода ТЭЛА в соответствии с современными рекомендациями значительная доля пациентов не получает в дальнейшем надлежащего обследования, что приводит к поздней диагностике ХТЭЛГ [9–11].

Летальность и инвалидизация у пациентов с ХТЭЛГ остаются высокими, это обусловлено прогрессирующей правожелудочковой, а затем и полиорганной недостаточностью и зависит от степени легочной гипертензии [12–14].

В лечении ХТЭЛГ легочная эндартерэктомия (ЛЭЭ) сохраняет статус «золотого стандарта» [15–17]. При своевременной и успешно проведенной ЛЭЭ давление в легочной артерии может приблизиться к физиологическим значениям, что делает эту форму легочной гипертензии потенциально излечимой [18; 19]. Несмотря на достижения в хирургии ХТЭЛГ, на тщательную селекцию пациентов опытными специалистами, в силу множества факторов, играющих важную роль в патофизиологической перестройке сердечно-сосудистой и дыхательной систем, у части пациентов после ЛЭЭ сохраняется резидуальная легочная гипертензия (ЛГ), которая оказывает значительное влияние на качество жизни и прогноз [19–21]. Частота этого осложнения варьирует от 5 до 50 % случаев в зависимости от предоперационных характеристик пациентов [22; 23]. Потенциальная излечимость ХТЭЛГ во многом зависит от выполнения ЛЭЭ в оптимальные сроки [24–26], однако даже успешно выполненная операция не гарантирует отсутствие резидуальной ЛГ [27; 28]. Многофакторный патогенез этого осложнения включает как технические аспекты операции, так и индивидуальные особенности ремоделирования легочных сосудов [29; 30].

Факторы риска резидуальной ЛГ изучаются более трех десятков лет. Ввиду относительной редкости патологии, объективных трудностей верификации ХТЭЛГ и соответственно ограниченного количества пациентов, направляемых на ЛЭЭ, возможности

изучения механизмов формирования резидуальной ЛГ, ее профилактики и коррекции ограничены [9; 31].

Однако в современной клинической практике нет инструментов для широкого клинического применения, которые могли бы прогнозировать развитие резидуальной ЛГ [32; 33], а вопросы своевременной диагностики и профилактики этого осложнения до сих пор остаются малоизученными [34; 35].

Целью данного исследования было выявить модифицируемые и немодифицируемые факторы риска резидуальной ЛГ после ЛЭЭ, определив таким образом возможности предотвращения ее формирования в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Ретроспективно в обсервационное когортное исследование включены пациенты с ХТЭЛГ ($n = 353$), госпитализированные в клинику ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России в период с 22.11.2004 по 31.12.2019 для оперативного лечения в объеме ЛЭЭ. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Центра.

Диагноз ХТЭЛГ устанавливался согласно действовавшим на момент проведения исследования клиническим рекомендациям [6; 36] и подтверждался данными комплексного клинико-инструментального обследования, включающего проведение ангиопульмонографии и тензиометрии малого круга кровообращения [8; 9].

В качестве критериев резидуальной ЛГ принимались те же критерии, что и для верификации диагноза ХТЭЛГ согласно действовавшим на момент проведения исследования клиническим рекомендациям [6; 36].

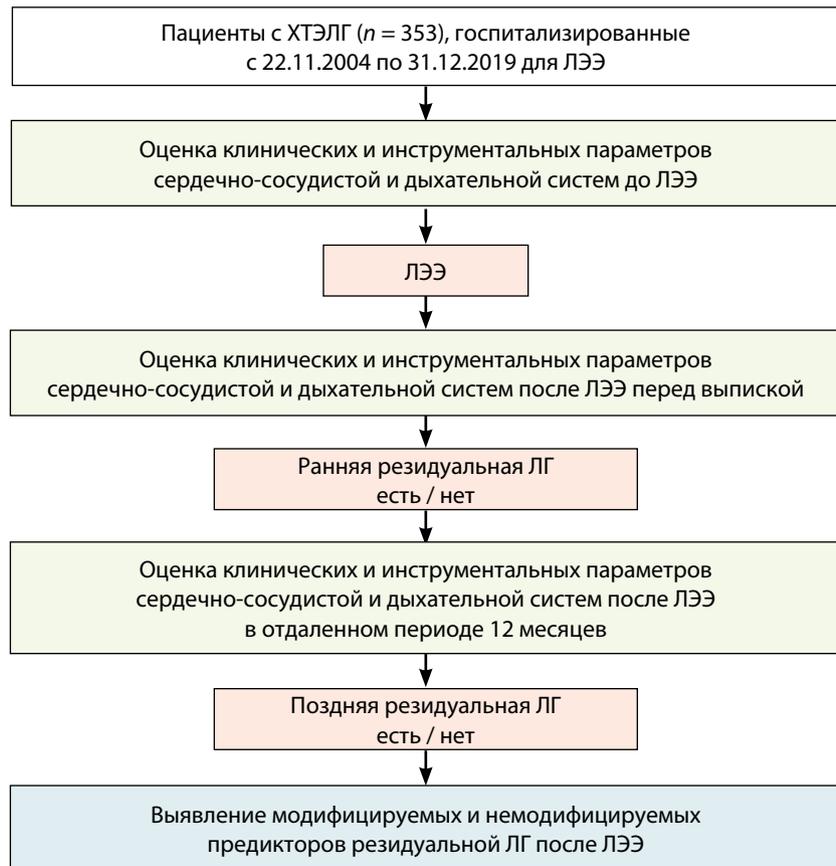
В исследовании выделены ранняя и поздняя резидуальные ЛГ. Ранней резидуальной ЛГ считали посттромбоэмболическую ЛГ, выявленную в период с первых суток после ЛЭЭ до 12 месяцев включительно, поздней резидуальной ЛГ – посттромбоэмболическую легочную гипертензию, выявленную через 12 месяцев после ЛЭЭ.

Всем пациентам до хирургического вмешательства проводились общее клиническое обследование, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ); катетеризация правых отделов сердца (КПОС) и тензиометрия малого круга кровообращения (МКК); бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких; кардиопульмональное нагрузочное тестирование; тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) с оценкой уровня одышки по шкале Борга.

На основании данных проведенного исследования пациентам выполнено хирургическое вмешательство

Рис. 1. Дизайн исследования – ретроспективное обсервационное (наблюдательное) когортное исследование

Примечание. ЛГ – легочная гипертензия; ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия



в объеме ЛЭЭ в условиях глубокой гипотермии (18 °С) и циркуляторного ареста.

Тензиометрия МКК повторно выполнялась на трети суток после ЛЭЭ. Также перед выпиской из стационара пациентам проводились ЭхоКГ и Т6МХ с оценкой уровня одышки по шкале Борга. Дыхательные тесты в процессе госпитализации после проведения ЛЭЭ не проводились в связи с невозможностью адекватной оценки результатов исследований, обусловленной отеком области хирургического вмешательства и неспособностью адекватного выполнения дыхательного маневра в раннем послеоперационном периоде.

Всем пациентам рекомендовалось представить через 6 месяцев после выписки данные осмотра кардиолога и данные ЭхоКГ, по результатам которых принималось решение о повторной госпитализации в НМИЦ для контрольной ангиопульмонографии и тензиометрии МКК. Повторная госпитализация рекомендовалась пациентам, у которых по данным ЭхоКГ выявлялись признаки ЛГ.

В отдаленном послеоперационном периоде (через 12 месяцев) повторно проводился тот же комплекс исследований, что и перед ЛЭЭ. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Первичная конечная точка – резидуальная ЛГ.

Нормальность распределения оценивали с помощью критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, теста Шапиро – Уилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивалась с помощью теста Левена. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали критерий Манна – Уитни при сравнении двух независимых групп, при сравнении двух зависимых групп – критерий Вилкоксона и критерий знаков, при сравнении более двух зависимых групп – критерий Фридмана. При процедуре множественных проверок гипотез для контроля над групповой вероятностью ошибки первого рода использовали метод Холма – Бонферрони. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера (для таблиц 2×2); для зависимых переменных использовали критерий Мак-Немара (для таблиц 2×2). Для количественного описания тесноты связи между признаками рассчитывали отношение шансов (ОШ, *odds ratio*, OR). Для поиска взаимосвязей меж-

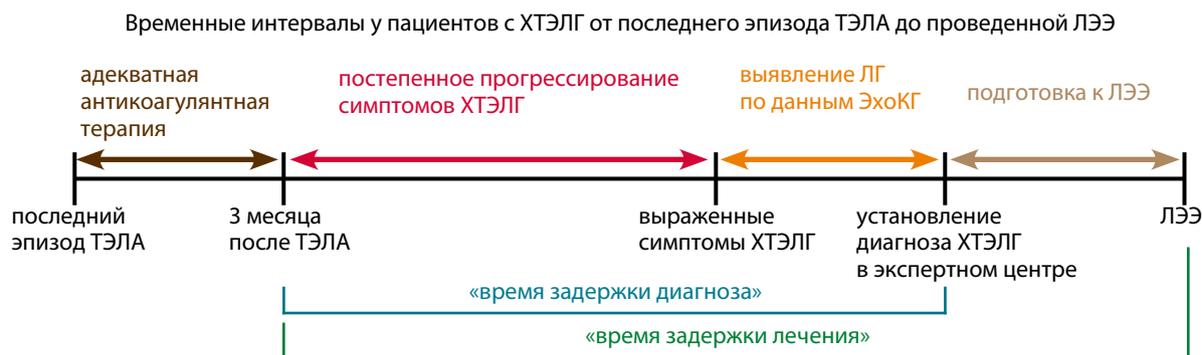


Рис. 2. Временные интервалы от последнего эпизода ТЭЛА до ЛЭЭ у пациентов с ХТЭЛГ

Примечание. ЛГ – легочная гипертензия; ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография

ду переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена и Кендалла. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод пошаговой логистической регрессии. Количественные признаки представлены в виде средней величины (M), среднеквадратичного отклонения (SD) и 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ). Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимался равным 0,05 (при значении $p < 0,05$ различия или наличие связей между признаками считались статистически значимыми). Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23 и R Statistics.

Априорная оценка размера выборки для регрессионных моделей Кокса проводилась по формуле Роснера, реализованной в функции `ssizeCT.default` из свободно распространяемого пакета статистических вычислений `powerSurvEpi`. При расчете ожидаемая резидуальная ЛГ бралась за 30 %, ожидаемое отсутствие резидуальной ЛГ – 70 %, ошибка первого рода – 5 %, мощность – 80 %, отношение рисков – 2,0. Полученный размер выборки составил 336 человек.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 353 пациента с диагнозом ХТЭЛГ, которым с 22.11.2004 по 31.12.2019 на базе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России была выполнена ЛЭЭ, из которых 60,6 % – мужчины. Средний возраст пациентов составил $50,2 \pm 12,7$ года, а течение госпитального периода – $28,9 \pm 14,4$ суток.

Послеоперационная летальность на госпитальном этапе составила 26 человек (7,4 %). В отдаленном периоде (через 12 месяцев после ЛЭЭ) она зафиксирована в 17 случаях (5,2 %), всего 43 летальных случая в течение 15 лет. Ранняя резидуальная ЛГ в период

госпитализации сохранялась у 88 человек (26,9 %), а в отдаленном послеоперационном периоде (через 12 месяцев) поздняя резидуальная ЛГ составила 22,0 % (68 человек).

Проанализированы данные по диагностике и срокам проведения ЛЭЭ у пациентов с ХТЭЛГ и их вклад в развитие резидуальной ЛГ.

Временной интервал от окончания 3-месячной антикоагулянтной терапии после эпизода ТЭЛА до выраженных симптомов ХТЭЛГ составил $25,1 \pm 27,1$ месяца (95 % ДИ – 25,1–22,2). Время от выраженных симптомов ХТЭЛГ до установления диагноза ХТЭЛГ в экспертном центре, согласно действующим рекомендациям, составило $7,1 \pm 8,7$ месяца (95 % ДИ – 6,2–8,0). Эти временные интервалы были объединены в общий показатель – «время задержки диагноза», который составил $29,2 \pm 32,8$ месяца.

Временной интервал от выраженных симптомов ХТЭЛГ до операции ЛЭЭ составил $10,4 \pm 10,5$ месяца (95 % ДИ – 9,3–11,5). Временной интервал от установления диагноза ХТЭЛГ в экспертном центре до проведения ЛЭЭ составил $3,2 \pm 4,0$ месяца (95 % ДИ – 2,7–3,6). Эти временные интервалы от окончания 3-месячной антикоагулянтной терапии после эпизода ТЭЛА до проведения ЛЭЭ были объединены в общий показатель – «время задержки лечения», который составил $32,4 \pm 36,8$ месяца (рис. 2).

Проанализированы известные факторы риска развития ТЭЛА и ХТЭЛГ, заболевания и состояния, ассоциированные с ХТЭЛГ, у 353 пациентов (табл. 1, 2).

Среди факторов риска ТЭЛА наиболее часто встречался тромбоз глубоких вен нижних конечностей, наиболее редко встречались пациенты с остеомиелитом и тяжелыми воспалительными заболеваниями кишечника.

Таким образом, самым частым фактором риска ХТЭЛГ было наличие ТЭЛА в анамнезе. Наиболее

Табл. 1. Известные факторы риска развития ТЭЛА у 353 пациентов с ХТЭЛГ

Фактор риска	Общее количество пациентов, n = 353, абсолютное число (%)
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	237 (67,1)
Гипертоническая болезнь	166 (47,0)
Ожирение	119 (33,7)
Курение	109 (30,9)
Тромбофилия	109 (30,9)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	97 (27,5)
Старший возраст (> 65 лет)	51 (14,4)
Онкологические заболевания в анамнезе	38 (10,8)
Заместительная гормональная терапия, прием оральных контрацептивов	38 (10,8)
Фибрилляция или трепетание предсердий в течение последних 3 месяцев	33 (9,3)
Инфаркт мозга в анамнезе	27 (7,6)
Сахарный диабет	25 (7,1)
Переломы костей и другие травмы нижних конечностей	18 (5,1)
Хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, тяжелые воспалительные заболевания кишечника)	3 (0,8)

Примечание. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Табл. 2. Известные факторы риска развития ХТЭЛГ у 353 пациентов с ХТЭЛГ

Фактор риска	Общее количество пациентов, n = 353, абсолютное число (%)
ТЭЛА в анамнезе	346 (98,0)
Рецидив ТЭЛА	180 (51,0)
Группа крови А (II)	140 (39,7)
Тромбофилия	109 (30,9)
Группа крови В (III)	108 (30,6)
Группа крови АВ (IV)	44 (12,5)
Онкологические заболевания в анамнезе	38 (10,8)
Идиопатическая ТЭЛА	19 (5,4)
Заместительная терапия при гипотиреозе	16 (4,5)
Молодой возраст (< 25 лет)	15 (4,2)
Электроды электрокардиостимулятора	6 (1,7)
Спленэктомия	5 (1,4)
Хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, тяжелые воспалительные заболевания кишечника)	3 (0,8)

Примечание. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

редко встречающимся фактором риска ХТЭЛГ был молодой возраст. Среди заболеваний и состояний, ассоциированных с ХТЭЛГ, чаще всего встречалась онкологическая патология, также реже – остеомиелит и тяжелые воспалительные заболевания кишечника.

С целью выявления предикторов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у 353 пациентов с ХТЭЛГ проанализированы сопутствующая патология, лабораторные и клинично-функциональные данные перед ЛЭЭ (ЭхоКГ, данные КПОС и тензиометрии МКК, легочные

Табл. 3. Немодифицируемые и модифицируемые факторы риска ранней резидуальной ЛГ по данным однофакторного анализа

Предикторы		ОШ	95 % ДИ ОШ	p
Немодифицируемые	Группа крови АВ (IV)	2,2	[1,1; 4,5]	0,022
	Кальцификация тромба в биопсийном материале тромботических масс	2,4	[1,0; 5,8]	0,044
	Онкологическое заболевание в анамнезе	2,8	[1,3; 6,0]	0,008
	ЛСС > 1000 дин·с·см ⁻⁵ по данным тензиометрии МКК до ЛЭЭ	3,6	[2,0; 6,6]	< 0,001
	ЛСС > 1200 дин·с·см ⁻⁵ по данным тензиометрии МКК до ЛЭЭ	4,0	[1,4; 11,8]	0,007
	СДЛА > 50 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ до ЛЭЭ	10,9	[3,7; 32,1]	< 0,001
	TAPSE/sPAP < 0,154 мм/мм рт. ст. по данным ЭхоКГ после ЛЭЭ	12,2	[1,4; 104,3]	0,008
TAPSE/sPAP < 0,154 мм/мм рт. ст. по данным ЭхоКГ до ЛЭЭ	38,4	[14,6; 101,1]	< 0,001	
Модифицируемые	Ожирение	1,3	[0,5; 2,9]	0,035
	Анемия	2,2	[1,1; 4,5]	0,023
	Курение	5,0	[1,2; 13,3]	< 0,001
	Время задержки диагноза > 6 месяцев	3,7	[1,3; 10,8]	0,011
	Время задержки диагноза > 12 месяцев	7,5	[3,1; 18,0]	< 0,001
	Время задержки диагноза > 24 месяцев	14,5	[7,8; 26,8]	< 0,001
	Время задержки лечения > 6 месяцев	5,7	[2,0; 16,2]	< 0,001
	Время задержки лечения > 12 месяцев	8,5	[3,7; 19,2]	< 0,001
	Время задержки лечения > 24 месяцев	17,8	[4,5; 17,1]	< 0,001

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; МКК – малый круг кровообращения; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; СДЛА или sPAP – систолическое давление в легочной артерии; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана.

функциональные тесты, Т6МХ, шкала Борга), после операции в госпитальном и в отдаленном (через 12 месяцев) периодах, проведен однофакторный регрессионный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса). Всего было проанализировано 288 клинических и инструментальных факторов.

По данным однофакторного регрессионного анализа выявлен ряд независимых предикторов ранней резидуальной ЛГ (ЛГ, сохраняющаяся в послеоперационном периоде до 12 месяцев) после ЛЭЭ. Среди них 7 немодифицируемых предикторов, которые повышали риск ранней резидуальной ЛГ – принадлежность к АВ (IV) группе крови по системе АВ0 (в 2,2 раза); кальцификация тромба в биопсийном материале тромботических масс (в 2,4 раза); наличие онкологического заболевания в анамнезе (в 2,8 раза); легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 1000 дин·с·см⁻⁵ по данным тензиометрии МКК до ЛЭЭ (в 3,6 раза); систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) > 50 мм рт. ст. до ЛЭЭ по данным ЭхоКГ (в 10,9 раза); отношение систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана к систолическому давлению в легочной артерии TAPSE/sPAP < 0,154 мм/

мм рт. ст. до (в 38,4 раза) и после (в 12,2 раза) ЛЭЭ по данным ЭхоКГ в госпитальном периоде. Кроме того, выявлены модифицируемые предикторы – 5, которые повышали риск ранней резидуальной ЛГ: ожирение (в 1,3 раза); анемия (в 2,2 раза); курение (в 5,0 раза); время задержки диагноза более 6 месяцев (в 3,7 раза), более 12 месяцев (в 7,5 раза) и более 24 месяцев (в 14,5 раза); время задержки лечения более 6 месяцев (в 5,7 раза), более 12 месяцев (в 8,5 раза) и более 24 месяцев (в 17,8 раза) (табл. 3).

Также выявлен ряд независимых предикторов поздней резидуальной ЛГ (ЛГ, сохраняющаяся в послеоперационном периоде через 12 месяцев) после ЛЭЭ. Среди них немодифицируемых предикторов – 7, которые повышали риск поздней резидуальной ЛГ: систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) > 50 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ перед проведением ЛЭЭ (в 2,3 раза); среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) > 50 мм рт. ст. по данным тензиометрии МКК перед проведением ЛЭЭ (в 2,6 раза); кальцификация тромба в биопсийном материале тромботических масс (в 2,7 раза); ЛСС > 1000 дин·с·см⁻⁵ по данным тензиометрии МКК перед проведением ЛЭЭ

Табл. 4. Немодифицируемые и модифицируемые факторы риска поздней резидуальной ЛГ по данным однофакторного анализа

Предикторы		ОШ	95 % ДИ ОШ	p
Немодифицируемые	СДЛА > 50 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ до ЛЭЭ	2,3	[1,0; 5,4]	0,049
	СрдЛА > 50 мм рт. ст. по данным тензиометрии МКК до ЛЭЭ	2,6	[1,4; 4,9]	0,002
	Кальцификация тромба в биопсийном материале тромботических масс	2,7	[1,0; 7,2]	0,036
	ЛСС > 1000 дин·см ⁻⁵ по данным тензиометрии МКК до ЛЭЭ	4,9	[2,5; 9,8]	< 0,001
	СДЛА > 50 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ после ЛЭЭ	9,5	[4,9; 18,7]	< 0,001
	TAPSE/sPAP < 0,154 мм/мм рт. ст. по данным ЭхоКГ после ЛЭЭ	11,7	[1,3; 107,8]	0,007
	TAPSE/sPAP < 0,154 мм/мм рт. ст. по данным ЭхоКГ до ЛЭЭ	58,0	[19,2; 175,0]	< 0,001
Модифицируемые	Тромбоз вен любой локализации после ЛЭЭ в динамике	1,2	[1,020; 1,361]	0,008
	Нерегулярный прием варфарина	2,6	[1,3; 5,2]	0,004
	Недостижение целевых значений МНО	4,1	[2,2; 7,9]	< 0,001
	Время задержки диагноза > 6 месяцев	3,5	[1,0; 12,0]	0,033
	Время задержки диагноза > 12 месяцев	6,5	[2,5; 16,8]	< 0,001
	Время задержки диагноза > 24 месяцев	13,7	[6,9; 27,2]	< 0,001
	Время задержки лечения > 6 месяцев	5,3	[1,6; 17,8]	0,003
	Время задержки лечения > 12 месяцев	8,4	[3,2; 21,8]	< 0,001
	Время задержки лечения > 24 месяцев	19,7	[9,8; 39,8]	< 0,001

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; МКК – малый круг кровообращения; МНО – международное нормализованное отношение; ОШ – отношение шансов; СДЛА или sPAP – систолическое давление в легочной артерии; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана.

(в 4,9 раза); СДЛА > 50 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ после ЛЭЭ в госпитальном периоде (в 9,5 раза); TAPSE/sPAP < 0,154 мм/мм рт. ст. до (в 58,0 раза) и после (в 11,7 раза) ЛЭЭ. Кроме того, выявлены модифицируемые предикторы – 6, которые повышали риск поздней резидуальной ЛГ: тромбоз вен любой локализации после ЛЭЭ в динамике (в 1,2 раза); нерегулярный прием варфарина (в 2,6 раза); недостижение целевых значений международного нормализованного отношения (МНО) (в 4,1 раза); время задержки диагноза более 6 месяцев (в 3,5 раза), более 12 месяцев (в 6,5 раза) и более 24 месяцев (в 13,7 раза); время задержки лечения более 6 месяцев (в 5,3 раза), более 12 месяцев (в 8,4 раза) и более 24 месяцев (в 19,7 раза) (табл. 4).

По данным однофакторного регрессионного анализа среди показателей легочных функциональных тестов – бодиплетизмографии (бронхиальное сопротивление; остаточный объем легких; общая емкость легких; внутригрудной объем; жизненная емкость легких (ЖЕЛ); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1); ОФВ1 / ЖЕЛ (индекс Тиффно); максимальная объемная скорость выдоха: 25 % ФЖЕЛ, 50 % ФЖЕЛ и 75 % ФЖЕЛ; минутный объем дыхания), диффузионной спо-

собности легких (DLCO; альвеолярный объем) и кардиопульмонального нагрузочного тестирования (параметры восстановления легочной вентиляции и газообмена: пиковое потребление кислорода, метаболический эквивалент) у пациентов с ХТЭЛГ до операции и в отдаленном периоде (12 месяцев) после проведенной ЛЭЭ, а также показателей Т6МХ с оценкой уровня одышки по шкале Борга до и после проведенной ЛЭЭ и в отдаленном периоде после операции независимых предикторов резидуальной ЛГ не было выявлено.

Проанализированы данные по диагностике и срокам проведения ЛЭЭ у пациентов с ХТЭЛГ и их вклад в развитие резидуальной ЛГ. Временной интервал от окончания 3-месячной антикоагулянтной терапии после эпизода ТЭЛА до верификации диагноза в экспертном центре («время задержки диагноза») составил $28,7 \pm 32,5$ месяца. Временной интервал от окончания 3-месячной антикоагулянтной терапии после эпизода ТЭЛА до проведения ЛЭЭ в экспертном центре («время задержки лечения») составил $32,0 \pm 34,2$ месяца. Установлено, что время задержки диагноза на более 6, 12 и 24 месяцев статистически значимо повышало риск ранней резидуальной ЛГ после успешно проведенной ЛЭЭ в 3,7; 7,5 и 14,5 раза

соответственно, а время задержки лечения на более 6, 12 и 24 месяцев – в 5,7; 8,5 и 17,8 раза соответственно (табл. 3). Также время задержки диагноза на более 6, 12 и 24 месяцев статистически значимо повышало риск поздней резидуальной ЛГ после успешно проведенной ЛЭЭ в 3,7; 6,5 и 13,7 раза соответственно, а время задержки лечения на более 6, 12 и 24 месяцев – в 5,3; 8,4 и 19,7 раза соответственно (табл. 4). Продолжительность госпитального периода пациентов с резидуальной ЛГ была существенно выше – $31,6 \pm 13,2$ суток, по сравнению с пациентами без резидуальной ЛГ ($28,8 \pm 11,8$ суток, $p < 0,001$). Задержка времени диагностики и задержка времени лечения не были связаны с очередью на госпитализацию или оперативное лечение в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Обсуждение

Факторами, предрасполагающими к резидуальной ЛГ, считаются длительное, многолетнее заболевание в анамнезе, ЛСС более $1200 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ по данным тензиометрии МКК, дистальное тромботическое поражение легочной артерии и недостаточная дезоблитерация тромбов при ЛЭЭ [19; 23; 37]. По данным нашего исследования, предикторы резидуальной ЛГ: группа крови АВ (IV); кальцификация тромба в биопсийном материале тромботических масс; онкологическое заболевание в анамнезе; тромбоз вен любой локализации после ЛЭЭ в динамике; ЛСС $> 1000 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ по данным тензиометрии МКК; СрДЛА $> 50 \text{ мм рт. ст.}$ по данным тензиометрии МКК; СДЛА $> 50 \text{ мм рт. ст.}$ по данным ЭхоКГ; TAPSE/sPAP $< 0,154 \text{ мм/мм рт. ст.}$ по данным ЭхоКГ; ожирение; анемия; курение; время задержки диагноза более 6 месяцев; время задержки лечения более 6 месяцев; нерегулярный прием варфарина и недостижение целевых значений МНО.

В исследовании Ishida K. и соавт. (2023) было показано, что длительность анамнеза ХТЭЛГ > 3 лет ассоциирована с повышенным риском резидуальной ЛГ из-за необратимого ремоделирования дистального сосудистого русла (OR – 2,1; 95% ДИ – 1,4–3,2, $p < 0,01$). Однако авторы не установили точных временных рамок, когда эти изменения становятся критическими для прогноза [23]. По данным нашего исследования, критически важными были временные интервалы: время задержки диагноза на 6 и более месяцев и время задержки лечения на 6 и более месяцев. Следовательно, оптимальное «диагностическое окно» верификации диагноза ХТЭЛГ, минимизирующее риски возникновения послеоперационной ЛГ, по нашим данным, находится в интервале от 3 до

9 месяцев после перенесенной ТЭЛА при условии адекватной антикоагулянтной терапии. Последующая задержка диагностики и лечения ХТЭЛГ значительно повышает риск резидуальной ЛГ и снижает возможность потенциального излечения пациента, переводя посттромбоэмболическую гипертензию в постоянную и неизлечимую. Таким образом, оптимальным временем для выполнения легочной эндартерэктомии является интервал в течение 6 месяцев от момента окончания оптимальной 3-месячной антикоагулянтной терапии после перенесенной ТЭЛА.

В метаанализе Hsieh W.C. и соавт. (2018) было продемонстрировано, что предоперационное ЛСС $> 1200 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ служит независимым предиктором резидуальной ЛГ (относительный риск – 3,4; 95% ДИ – 2,1–5,5), однако точный пороговый уровень, гарантирующий неблагоприятный исход, требует дальнейшего уточнения ввиду вариабельности индивидуального ответа на декомпрессию [20]. В нашем же исследовании показано, что на риск резидуальной ЛГ влияет повышение ЛСС более $1000 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ у пациентов с ХТЭЛГ по данным тензиометрии МКК, то есть более низкие величины по сравнению с данными других авторов [20; 23].

В проведенном нами исследовании полученные предикторы резидуальной ЛГ, такие как ожирение, тромбоз вен любой локализации и онкологическое заболевание в анамнезе, относятся к известным факторам риска ТЭЛА, в то время как IV группа крови наряду с онкологическим заболеванием в анамнезе ассоциированы с ХТЭЛГ [5; 36; 38]. Возможно, ассоциация перечисленных факторов с вероятностью развития резидуальной ЛГ обусловлена их влиянием на риск тромбообразования и рецидивирующее течение ТЭЛА, которые приводят к тромбоэмболиям разной степени давности, что косвенно подтверждается еще одним предиктором – кальцификацией тромба в биопсийном материале тромботических масс, который делает дезоблитерацию легочных артерий в месте кальцификации затруднительной, повышая тем самым риск сохранения резидуальной ЛГ в отдаленном послеоперационном периоде.

Как показано в работах Skoro-Sajer N. и соавт. (2014) и Duan A. и соавт. (2022), СДЛА $> 50 \text{ мм рт. ст.}$ и снижение TAPSE/sPAP $< 0,3 \text{ мм/мм рт. ст.}$ отражают дисфункцию правого желудочка и ассоциированы с худшим прогнозом при ХТЭЛГ [24; 27]. Хотя эти параметры традиционно рассматривались как маркеры тяжести, их роль в прогнозировании резидуальной ЛГ специально не анализировалась. В нашем исследовании оба показателя ассоциировались

с увеличением риска резидуальной ЛГ и связанным с ней неблагоприятным прогнозом.

Нерегулярный прием варфарина и недостижение целевого уровня МНО, по нашим данным, также повышали риск резидуальной ЛГ. Роль варфарина в лечении ХТЭЛГ после проведенной ЛЭЭ с достижением целевых значений МНО 2,5–3,5 отражена в действующих рекомендациях [8; 25; 36]. С учетом патофизиологических основ ХТЭЛГ закономерно нерегулярный прием варфарина и недостижение целевых значений МНО предрасполагают к тромбообразованию и повышению риска рецидива тромбоза вен и ТЭЛА, а также, вероятно, тромбозу *in situ* в местах неполной дезобструкции ЛА после оперативного вмешательства.

Хотя влияние курения на развитие резидуальной ЛГ после ЛЭЭ недостаточно изучено в современных исследованиях [35; 39], в нашей когорте активное курение ассоциировалось с 5-кратным увеличением риска резидуальной ЛГ ($OR = 5,1$; 95 % ДИ – 1,2–13,3; $p < 0,001$) в отдаленном периоде.

Анемия (с уровнем гемоглобина < 100 г/л) является установленным фактором тромбообразования [40], в нашем исследовании данный фактор также продемонстрировал значимую связь с развитием резидуальной ЛГ ($OR = 2,2$), что требует дальнейшего изучения ее роли в патогенезе этого осложнения.

С учетом критической роли временных факторов в диагностике и лечении ХТЭЛГ, а также высокой вероятности развития заболевания у пациентов с перенесенной ТЭЛА представляется целесообразным проведение расширенной диагностики через 3 месяца после эпизода легочной тромбоэмболии. По нашему мнению, она должна включать следующее:

1) проведение ЭхоКГ всем пациентам через 3 месяца после легочной тромбоэмболии. При отсутствии гемодинамических нарушений мониторинг ЭхоКГ повторяется каждые 3 месяца в течение года;

2) всем пациентам с сохраняющейся одышкой, отсутствием увеличения толерантности к физической нагрузке, сохранением усталости, быстрой утомляемости или других неспецифических жалоб и/или повышением СДЛА через 3 месяца необходимо проведение компьютерной томографии с контрастированием легочной артерии для выявления остаточной обструкции легочных артерий;

3) данные этих пациентов должны направляться в экспертный центр, оказывающий весь спектр медицинской помощи пациентам с ХТЭЛГ, где мультидисциплинарная команда специалистов принимает решение о тактике ведения и целесообразности углубленного обследования

с проведением инвазивной ангиопульмонографии и катетеризации правых отделов сердца.

Предложенный алгоритм ведения пациентов после перенесенной ТЭЛА позволит получить ряд преимуществ как экономического плана, так и в отношении качества и перспективных результатов оказания медицинской помощи этой категории пациентов. Во-первых, он даст возможность динамически оценивать и корректировать адекватность антикоагулянтной терапии и, следовательно, в части случаев предупредить рецидивы ТЭЛА. Во-вторых, раньше выявлять хроническую тромбоэмболическую легочную болезнь с повышением и без повышения давления в легочной артерии, минимизировав задержку постановки диагноза и назначения оптимального лечения. В-третьих, своевременно направлять пациентов в экспертный центр, способный обеспечить все виды современной медицинской помощи пациентам с ХТЭЛГ, где решение об оптимальной тактике ведения принимается мультидисциплинарной командой, имеющей достаточный опыт ведения этой патологии. В-четвертых, предложенный алгоритм поможет снизить затраты на ведение этой категории пациентов, возникающие из-за необоснованного консервативного подхода с длительным применением дорогостоящей ЛАГ-специфической терапии при наличии показаний к хирургическому лечению; уменьшить расходы на оперативное лечение, обусловленные более тяжелыми запущенными формами ХТЭЛГ и сопряженные с повышенным риском пери- и послеоперационных осложнений, а также улучшить отдаленные эффекты хирургического вмешательства, что позволит снизить затраты на ЛАГ-терапию в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах и обеспечить ее своевременное назначение для повышения качества жизни пациентов с ХТЭЛГ.

Принятие такой стратегии ведения пациентов после перенесенной ТЭЛА способствует повышению эффективности последующей ЛЭЭ, снижению риска развития резидуальной ЛГ и прогрессирования сердечной недостаточности.

Ограничения исследования

Ограниченность сбора отдаленных результатов, которые несут большую прогностическую значимость. Небольшой объем выборки проспективного этапа исследования. Несомненно, полученные непосредственные клинические и гемодинамические результаты важны и интересны, однако будущие исследования также могут помочь в оценке

возможности влияния на модифицируемые факторы риска резидуальной ЛГ с целью ее профилактики и на отдаленные результаты ЛЭЭ.

Заключение

В исследовании убедительно продемонстрировано, что несвоевременная диагностика ХТЭЛГ и, как следствие, с опозданием оказанная медицинская помощь в виде хирургического лечения приводят к существенному снижению гемодинамического эффекта ЛЭЭ и увеличению количества пациентов с резидуальной ЛГ.

Верификация модифицируемых предикторов резидуальной ЛГ (время задержки диагностики и лечения ХТЭЛГ, исходное ожирение, нерегулярный прием варфарина, недостижение целевых значений МНО, продолжение курения, сохраняющаяся анемия и тромбоз вен любой локализации в послеоперационном перио-

де) создает предпосылки для возможности коррекции данных факторов риска резидуальной ЛГ как перед планируемой ЛЭЭ, так и до 12 месяцев после операции с целью снижения развития резидуальной ЛГ в отдаленном послеоперационном периоде и улучшения дальнейшего прогноза заболевания.

Полученные данные могут служить основой для разработки индивидуализированных подходов к лечению и улучшению прогноза у пациентов с ХТЭЛГ после ЛЭЭ.

Впервые в России проведено ретроспективное observational когортное исследование, направленное на выявление модифицируемых и немодифицируемых предикторов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у пациентов с ХТЭЛГ. В ходе исследования были получены новые научные знания о влиянии курения, ожирения, регулярности приема антикоагулянтной терапии и достижения целевых значений МНО, времени задержки диагностики и лечения ХТЭЛГ на развитие резидуальной ЛГ.

Список литературы / References

- Simonneau G., Torbicki A., Dorfmüller P., Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160112. PMID: 28356405; PMCID: PMC9488693. <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2016>
- Kim N.H., Delcroix M., Jais X., Madani M.M., Matsubara H., Mayer E., Ogo T., Tapson V.F., Ghofrani H.A., Jenkins D.P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801915. PMID: 30545969; PMCID: PMC6351341. <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>
- Ruaro B., Baratella E., Caforio G., Confalonieri P., Wade B., Marrocchio C., Geri P., Pozzan R., Andrisano A.G., Cova M.A., Cortale M., Confalonieri M., Salton F. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an update. *Diagnostics.* 2022;12(2):235. PMID: 35204326; PMCID: PMC8871284. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020235>
- Ende-Verhaar Y.M., Cannegieter S.C., Noordegraaf A.V., Delcroix M., Pruszczyk P., Mairuhu A.T., Huisman M.V., Klok F.A. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1601792. PMID: 28232411. <https://doi.org/10.1183/13993003.01792-2016>
- Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Aínle F.N., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L., ESC Scientific Document Group [Corporate Author]. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. PMID: 31504429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., Badagliacca R., Berger R.M.F., Brida M., Carlsen J., Coats A.J.S., Escribano-Subias P., Ferrari P., Ferreira D.S., Ghofrani H.A., Giannakoulas G., Kiely D.G., Mayer E., Meszaros G., Nagavci B., Olsson K.M., Pepke-Zaba J., Quint J.K., Rådegran G., Simonneau G., Sitbon O., Tonia T., Toshner M., Vachieri J.L., Vonk Noordegraaf A., Delcroix M., Rosenkranz S. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-3731. PMID: 36017548. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г., Карпов Р.С. Оценка факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с тромбозом легочной артерии. *Терапевтический архив.* 2016;12:28-33. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881228-32>
- Vasil'tseva O.Ia., Vorozhtsova I.N., Lavrov A.G., Karpov R.S. Estimation of poor prognostic factors in patients with pulmonary artery thromboembolism. *Therapeutic Archive.* 2016;88(12):28-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881228-32>
- Delcroix M., Torbicki A., Gopalan D., Sitbon O., Klok F.A., Lang I., Jenkins D., Kim N.H., Humbert M., Jais X., Vonk Noordegraaf A., Pepke-Zaba J., Brénot P., Dorfmüller P., Fadel E., Ghofrani H.A., Hoeper M.M., Jansa P., Madani M., Matsubara H., Ogo T., Grünig E., D'Armini A., Galie N., Meyer B., Corkery P., Meszaros G., Mayer E., Simonneau G. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021;57(6):2002828. PMID: 33334946. <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>
- Wilkens H., Konstantinides S., Lang I.M., Bunck A.C., Gerges M., Gerhardt F., Grgic A., Grohé C., Guth S., Held M., Hinrichs J.B., Hoeper M.M., Klepetko W., Kramm T., Krüger U., Lankeit M., Meyer B.C., Olsson K.O., Schäfers H.J., Schmidt M., Seyfarth H.J., Ulrich S., Wiedenroth C.B., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:69-78. PMID: 30195840. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.079>

10. Васильцева О.Я., Едемский А.Г., Гранкин Д.С., Кливер Е.Н., Чернявский А.М. Путь от тромбоэмболии легочной артерии к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: факторы риска. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2021;25(3):11-19. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2021-3-11-19>
Vasiltseva O.Ya., Edemskiy A.G., Grankin D.S., Kliver E.N., Chernyavskiy A.M. From pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: risk factors. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2021;25(3):11-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2021-3-11-19>
11. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галывич А.С., Гончарова Н.С., Горбачевский С.В., Данилов Н.М., Еременко А.А., Мартынюк Т.В., Моисеева О.М., Саидова М.А., Сергиенко В.В., Симакова М.А., Стукалова О.В., Чазова И.Е., Чернявский А.М., Шалаев С.В., Шмальц А.А., Царева Н.А. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;(12):4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>
Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., Volkov A.V., Veselova T.N., Galyvich A.S., Goncharova N.S., Gorbachevsky S.V., Danilov N.M., Eremenko A.A., Martynyuk T.V., Moiseeva O.M., Saidova M.A., Sergienko V.B., Simakova M.A., Stukalova O.V., Chazova I.E., Chernyavsky A.M., Shalaev S.V., Shmalts A.A., Tsareva N.A. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>
12. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J., Jansa P., D'Armini A.M., Snijder R., Bresser P., Torbicki A., Mellekjær S., Lewczuk L., Simkova I., Barberà J.A., de Perrot M., Hoepfer M.M., Gaine S., Speich R., Gomez-Sanchez M.A., Kovacs G., Jaïs X., Ambroz D., Treacy C., Morsolini M., Jenkins D., Lindner J., Darteville P., Mayer E., Simonneau G. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation*. 2016;133(9):859-71. PMID: 26826181. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.016522>
13. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):24-31. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024>
Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):24-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024>
14. de Perrot M., Thenganatt J., McRae K., Moric J., Mercier O., Pierre A., Mak S., Granton J. Pulmonary endarterectomy in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The J Heart Lung Transplant*. 2015;34(3):369-75. PMID: 25444370. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.09.008>
15. Madani M.M. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state-of-the-art 2020. *Pulm Circ*. 2021;11(2):20458940211007372. PMID: 34104418; PMCID: PMC8150486. <https://doi.org/10.1177/20458940211007372>
16. Yang J., Madani M.M., Mahmud E., Kim N.H. Evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2023;164(2):490-502. PMID: 36990148. PMCID: PMC10410247. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.03.029>
17. Rivera-Lebron B., McDaniel M., Ahrar K., Alrifai A., Dudzinski D.M., Fanola C., Blais D., Janicke D., Melamed R., Mohrien K., Rozycki E., Ross C.B., Klein A.J., Rali P., Teman N.R., Yarboro L., Ichinose E., Sharma A.M., Bartos J.A., Elder M., Keeling B., Palevsky H., Naydenov S., Sen P., Amoroso N., Rodriguez-Lopez J.M., Davis G.A., Rosovsky R., Rosenfield K., Kabrhel C., Horowitz J., Giri J.S., Tapson V., Channick R., PERT Consortium. Diagnosis, treatment and follow up of acute pulmonary embolism: consensus practice from the PERT Consortium. *Clin App Thromb Hemost*. 2019;1076029619853037. PMID: 31185730; PMCID: PMC6714903. <https://doi.org/10.1177/1076029619853037>
18. Miyahara S., Schröder T.A., Wilkens H., Karliova I., Langer F., Kunihara T., Schäfers H.J. Long-term outcomes after pulmonary endarterectomy in 499 patients over a 20-year period. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(5):1585-1592. PMID: 32949609. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.06.122>
19. Kallonen J., Korsholm K., Bredin F., Corbascio M., Andersen M.J., Ilkjaer L.B., Mellekjær S., Sartipy U. Association of residual pulmonary hypertension with survival after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2022;12(2):e12093. PMID: 35795490; PMCID: PMC9248798. <https://doi.org/10.1002/pul2.12093>
20. Hsieh W.C., Jansa P., Huang W.C., Nižnanský M., Omara M., Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(3):1275-1287. PMID: 29903403. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.04.110>
21. Бадоян А.Г., Гранкин Д.С., Крестьянинов О.В., Шарифутдинов У.Ш., Манукян С.Н., Баранов А.А., Хелимский Д.А. Баллонная легочная ангиопластика у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: непосредственные и отдаленные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2024;28(3):52-63. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-3-52-63>
Badoian A.G., Grankin D.S., Krestyaninov O.V., Sharafutdinov U.Sh., Manukian S.N., Baranov A.A., Khelimskiy D.A. Balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: short- and long-term results. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2024;28(3):52-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-3-52-63>
22. Sihag S., Le B., Witkin A.S., Rodriguez-Lopez J.M., Villavicencio M.A., Vlahakes G.J., Channick R.N., Wright C.D. Quantifying the learning curve for pulmonary thromboendarterectomy. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):121. PMID: 29284512; PMCID: PMC5747243. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0686-1>
23. Ishida K., Kohno H., Matsuura K., Sugiura T., Sanada T.J., Naito A., Shigetani A., Suda R., Sekine A., Masuda M., Sakao S., Tanabe N., Tatsumi K., Matsumiya G. Impact of residual pulmonary hypertension on long-term outcomes after pulmonary endarterectomy in the modern era. *Pulm Circ*. 2023;13(2):e12215. PMID: 37051490; PMCID: PMC10084236. <https://doi.org/10.1002/pul2.12215>
24. Skoro-Sajer N., Marta G., Gerges C., Hlavin G., Nierlich P., Taghavi S., Sadushi-Kolici R., Klepetko W., Lang I.M. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax*. 2014;69(2):116-22. PMID: 24052543; PMCID: PMC3913220. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203746>
25. Guth S., D'Armini A.M., Delcroix M., Nakayama K., Fade E., Hoole S.P., Jenkins D.P., Kiely D.G., Kim N.H., Lang I.M., Madani M.M., Matsubara H., Ogawa A., Ota-Arakaki J.S., Quarck R., Sadushi-Kolici R., Simonneau G., Wiedenroth C.B., Yildizeli B.,

- Mayer E., Pepke-Zaba J. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00850-2020. PMID: 34409094; PMCID: PMC8365143. <https://doi.org/10.1183/23120541.00850-2020>
26. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Новикова Н.В., Гранкин Д.С., Кливер Е.Н., Гуля М.О., Дерягин М.Н., Завадовский К.В., Каменская О.В., Корнилов И.А., Нарциссова Г.П., Пак Н.Т., Романов А.Б., под общ. ред. Чернявского А.М. *Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии*. ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2019. С. 26–34.
Chernyavskiy A.M., Edemskiy A.G., Novikova N.V., Grankin D.S., Kliver E.N., Gulya M.O., Deryagin M.N., Zavadovskiy K.V., Kamenskaya O.V., Kornilov I.A., Narcissova G.P., Pak N.T., Romanov A.B.; under the general editorship of Chernyavskiy A.M. *Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. "Academician E.N. Meshalkin National Medical Research Center" of the Ministry of Health of Russia. Novosibirsk: Publishing House of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2019. P. 26–34. (In Russ.)
 27. Duan A., Li X., Jin Q., Zhang Y., Zhao Z., Zhao Q., Yan L., Huang Z., Hu M., Liu J., An C., Ma X., Xiong C., Luo Q., Liu Z. Prognostic implication of noninvasive right ventricle-to-pulmonary artery coupling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Therapeutic Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223221102803. PMID: 35757779. PMCID: PMC9218458. <https://doi.org/10.1177/20406223221102803>
 28. Papamatheakis D.G., Poch D.S., Fernandes T.M., Kerr K.M., Kim N.H., Fedullo P.F. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2155–2169. PMID: 33121723. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.074>
 29. Kallonen J., Glaser N., Bredin F., Corbascio M., Sartipy U. Life expectancy after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Swedish single-center study. *Pulm. Circ.* 2020;10(2):2045894020918520. PMID: 32313643; PMCID: PMC7158258. <https://doi.org/10.1177/2045894020918520>
 30. Otani N., Watanabe R., Tomoe T., Toyoda S., Yasu T., Nakamoto T. Pathophysiology and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3979. PMID: 36835383; PMCID: PMC9968103. <https://doi.org/10.3390/ijms24043979>
 31. Deng L., Quan R., Yang Y., Yang Z., Tian H., Li S., Shen J., Ji Y., Zhang G., Zhang C., Wang G., Liu Y., Cheng Z., Yu Z., Song Z., Zheng Z., Cui W., Chen Y., Liu S., Xiong C., Shan G., He J. Characteristics and long-term survival of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in China. *Respirology.* 2021;26(2):196-203. PMID: 32954622. <https://doi.org/10.1111/resp.13947>
 32. Pang W., Zhang Z., Wang Z., Zhen K., Zhang M., Zhang Y., Gao Q., Zhang S., Tao X., Wan J., Xie W., Zhai Z. Higher incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism in Asians than in Europeans: a meta-analysis. *Front Med.* 2021;8:721294. PMID: 34765615; PMCID: PMC8575791. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.721294>
 33. Robbins I.M., Pugh M.E., Hemnes A.R. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(1):29-37. PMID: 27345156. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.05.010>
 34. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I., Mayer E., Jansa P., Ambroz D., Treacy C., D'Armini A.M., Morsolini M., Snijder R., Bresser P., Torbicki A., Kristensen B., Lewczuk J., Simkova I., Barberà J.A., de Perrot M., Hoepfer M.M., Gaine S., Speich R., Gomez-Sanchez M.A., Kovacs G., Hamid A.M., Jaïs X., Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011;124(18):1973-81. PMID: 21969018. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>
 35. Bhakta N.R., McGowan A., Ramsey K.A., Borg B., Kivastik J., Knight S.L., Sylvester K., Burgos F., Swenson E.R., McCarthy K., Cooper B.G., Garcia-Río F., Skloot G., McCormack M., Mottram C., Irvin C.G., Steenbruggen I., Coates A.L., Kaminsky D.A. European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. *Eur Respir J.* 2023;62(4):2201519. PMID: 37500112. <https://doi.org/10.1183/13993003.01519-2022>
 36. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Акчурун Р.С., Аншелес А.А., Васильцева О.Я., Веселова Т.Н., Галявич А.С., Горбачевский С.В., Данилов Н.М., Едемский А.Г., Зелвеян П.А., Лазарева И.В., Матчин Ю.Г., Мершин К.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Сергиенко В.Б., Стукалова О.В., Филиппов Е.В., Чернявский А.М., Чернявский М.А., Шалаев С.В., Шмальц А.А. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;(1):6-43. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>
Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Akchurin R.S., Anshel A.A., Vasil'tseva O.Ya., Veselova T.N., Galyavich A.S., Gorbachevsky S.V., Danilov N.M., Edemskiy A.G., Parunak A. Zelveyan P.A., Lazareva I.V., Matchin Yu.G., Mershin K.V., Mukarov M.A., Nakonechnikov S.N., Saidova M.A., Sarybaev A.Sh., Sergienko V.B., Stukalova O.V., Filippov E.V., Chernyavskiy A.M., Chernyavskiy M.A., Sharia M.A., Shalaev S.V., Shmalts A.A. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Heart Journal.* 2021;(1):6-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>
 37. Skoro-Sajer N., Hack N., Sadushi-Koliçi R., Bonderman D., Jakowitsch J., Klepetko W., Hoda M.A., Kneussl M.P., Fedullo P., Lang I.M. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation.* 2009;119(2):298-305. PMID: 19118254. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794610>
 38. Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнева Е.М. Биомолекулы абдоминального ожирения. Новосибирск: Наука, 2023. 152 с.
Ragino Yu.I., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Stakhneva E.M. Biomolecules of abdominal obesity. Novosibirsk: Nauka, 2023. 152 p. (In Russ.)
 39. Логинова И.Ю., Каменская О.В., Чернявский А.М., Ломиворотов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких как предиктор неблагоприятного прогноза хирургического лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Пульмонология.* 2016;26(6):694-700. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-6-694-700>
Loginova I.Yu., Kamenskaya O.V., Chernyavskiy A.M., Lomivorotov V.V. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of poor outcome of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Pulmonology.* 2016;26(6):694-700. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-6-694-700>
 40. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 784 с.
Hematology: national guide / ed. by O.A. Rukavitsyn. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 784 p. (In Russ.)