

Путь от тромбоэмболии легочной артерии к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: факторы риска

Для корреспонденции: Елена Николаевна Кливер, ekliver@mail.ru

Поступила в редакцию 17 января 2021 г. Исправлена 1 марта 2021 г.
Принята к печати 19 апреля 2021 г.

Цитировать: 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. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2021-3-11-19>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: А.М. Чернявский, А.Г. Едемский, Д.С. Гранкин, Е.Н. Кливер
Написание статьи: О.Я. Васильцева
Исправление статьи: Е.Н. Кливер
Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

ORCID ID

О.Я. Васильцева, <https://orcid.org/0000-0002-2932-3159>
А.Г. Едемский, <https://orcid.org/0000-0002-6661-7826>
Д.С. Гранкин, <https://orcid.org/0000-0002-0083-8888>
Е.Н. Кливер, <https://orcid.org/0000-0002-1119-4870>
А.М. Чернявский, <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

© О.Я. Васильцева, А.Г. Едемский, Д.С. Гранкин, Е.Н. Кливер, А.М. Чернявский, 2021

Статья открытого доступа, распространяется по лицензии [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

**О.Я. Васильцева, А.Г. Едемский,
Д.С. Гранкин, Е.Н. Кливер,
А.М. Чернявский**

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

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия является отдаленным последствием тромбоэмболии легочных артерий. Формирующаяся хроническая обструкция легочных артерий и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в ветвях легочной артерии с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности. Проведен обзор научных работ и положений национальных рекомендаций по диагностике факторов риска хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и ее рецидивов; намечены способы улучшения прогноза при легочной тромбоэмболии в ближайшем и отдаленном периодах.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии; хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — редкое клиническое событие, которое часто рассматривают как осложнение имеющихся у пациента заболеваний. Трудности диагностики ТЭЛА не преодолены и обусловлены, прежде всего, неспецифичностью симптомов. Клинически развитие тромбоэмболии может имитировать прогресси-

рование или декомпенсацию существующей патологии, поэтому усилия врача часто направлены не на поиск осложнений, а на более интенсивное лечение основного заболевания. Объективное представление о динамике состояния больного, внимание к факторам риска ведут к целенаправленному обследованию в отношении ТЭЛА и далее, после перенесенной тромбоэмболии, — к динамическому наблюдению для выявления хронической

тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), поэтому независимо от характера основной патологии важно определять у пациента факторы риска легочной эмболии.

Цель статьи — обобщить данные литературы о факторах риска ТЭЛА и ХТЭЛГ, обозначить преемственность указанных патологий и пути их трансформации.

Стратегия поиска источников заключалась в анализе баз данных Medline (PubMed), Scopus за последние 20 лет по ключевым словам: фактор риска хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, фактор риска тромбоэмболии легочной артерии. Для поиска дополнительных материалов по теме публикации анализировали списки литературы соответствующих статей и обзоров.

Европейские рекомендации о курации пациентов с перенесенной тромбоэмболией легочной артерии

В 2019 г. опубликованы рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии, разработанные Европейским обществом кардиологов (англ. European Society of Cardiology, ESC) совместно с Европейским респираторным обществом (англ. European Respiratory Society) [1]. Особое внимание уделили отдаленным последствиям ТЭЛА, в частности ХТЭЛГ, относящейся, согласно клинической классификации, к 4-й группе легочной гипертензии. ХТЭЛГ — прекапиллярная форма легочной гипертензии, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности [2–4].

Этому вопросу посвящен 10-й раздел рекомендаций ESC по острой тромбоэмболии, в котором подчеркивается необходимость динамического наблюдения и адекватного медицинского сопровождения лиц с перенесенной ТЭЛА. Предложен порядок диагностического обследования, по результатам которого следует выбирать дальнейшую стратегию ведения пациентов. Алгоритм предполагает достижение нескольких целей, важнейшие из которых — предотвращение рецидивов ТЭЛА, своевременное выявление и лечение ХТЭЛГ. При относительно стабильном состоянии пациента рекомендуют проводить

рутинную клиническую оценку ключевых показателей через 3 мес. после острого эпизода тромбоэмболии, в течение которых пациент должен получать адекватную антикоагулянтную терапию [1].

Новые представления о факторах риска тромбоэмболии легочной артерии

Детальный сбор анамнеза при диагностике ТЭЛА позволяет выявить факторы риска ее развития [5]. Эта информация обладает серьезным прогностическим потенциалом. До недавнего времени выделяли спровоцированную и неспровоцированную легочную эмболию. Первую диагностировали, если при обследовании выявляли один или несколько факторов риска венозного тромбоза и ТЭЛА. Определяли эмболию как неспровоцированную или идиопатическую, если она развивалась без явных причин, то есть без провокации. Однако по сути любая тромбоэмболия является спровоцированной, поэтому целесообразно рассматривать неспровоцированную ТЭЛА как ситуацию, когда врачу не удалось выявить факторы риска ее развития. Это может быть связано как с некорректно собранным анамнезом и недостаточным обследованием, так и с наличием факторов, значимость которых в развитии тромботических событий пока не определена.

Представления о факторах риска ТЭЛА значительно изменились. Вероятно, именно с появлением новых знаний о предрасполагающих факторах связан разброс данных о случаях легочной эмболии, определенных как идиопатические. Так, в исследовании J.A. Heit и соавт. у 26 % пациентов факторы риска ТЭЛА не обнаружены [6]. По данным R.H. White, у 40 % больных ТЭЛА не выявили известных предрасполагающих факторов [7]. В то же время, согласно регистру ICOPER, около 20 % случаев легочной эмболии расценили как идиопатические [8]. По данным госпитального регистра ТЭЛА Томска, не удалось выявить факторы риска в 0,1 % случаев [9]. В рекомендациях ESC 2019 г. от терминов спровоцированная и неспровоцированная ТЭЛА / венозная тромбоэмболия предложили отказаться, чтобы они не вводили в заблуждение и не использовались как критерий определения сроков антикоагулянтной терапии. Факторы риска венозной тромбоэмболии представлены в *таблице* [1].

Выделяют устранимые и неустраимые факторы риска. К устранимым относят факторы, действие которых можно прервать или прекратить

Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений

Сильные (отношение шансов > 10)	<ul style="list-style-type: none"> • перелом костей нижней конечности • госпитализация по поводу сердечной недостаточности или фибрилляции, мерцания / трепетания предсердий в предшествующие 3 мес. • протезирование бедренного или коленного сустава • большая травма • инфаркт миокарда в предыдущие 3 мес. • предыдущая венозная тромбоэмболия • повреждение спинного мозга
Умеренные (отношение шансов 2–9)	<ul style="list-style-type: none"> • артроскопическая операция на коленном суставе • аутоиммунное заболевание • переливание крови • центральный венозный катетер • внутривенные катетер и электрод • химиотерапия • застойная сердечная недостаточность или дыхательная недостаточность • средство, стимулирующее эритропоэз • заместительная гормональная терапия в зависимости от состава • экстракорпоральное оплодотворение • оральная контрацептивная терапия • послеродовой период • инфекция, в частности пневмония, инфекция мочевыводящих путей и вирус иммунодефицита человека • воспалительное заболевание кишечника • рак (самый высокий риск при метастатическом заболевании) • инсульт с парализацией • тромбоз поверхностной вены • тромбофилия
Слабые (отношение шансов < 2)	<ul style="list-style-type: none"> • постельный режим более 3 дней • сахарный диабет • артериальная гипертензия • неподвижность из-за сидения, например во время длительной поездки на автомобиле или авиаперелета • увеличение возраста • лапароскопическая хирургия, например холецистэктомия • ожирение • беременность • варикозное расширение вен

(прием оральных контрацептивов; гормональную заместительную терапию; гиподинамию, связанную с длительным авиаперелетом, постельным режимом и так далее), и временно действующие (развившийся в течение 3 мес. инфаркт миокарда; госпитализацию по поводу фибрилляции предсердий или сердечной недостаточности в эти же сроки; беременность, послеродовой период и другие). К неустраняемым факторам относят хронические заболевания и осложнения, прежде всего сердечно-сосудистой системы и респираторного тракта (артериальную гипертензию, варикозную болезнь вен

нижних конечностей, сахарный диабет, дыхательную недостаточность и другие), а также возраст, перенесенную ранее тромбоэмболию и так далее. Считают, что компенсация / ремиссия этих состояний представляет меньший риск развития ТЭЛА, чем декомпенсация / обострение [10; 11].

Выявление, снижение или полное предотвращение действия указанных факторов — важнейшие задачи врача, ведущего пациентов с ТЭЛА. Чем больше параметров устранено, тем выше вероятность благоприятного разрешения острого состояния и ниже риск рецидива [9; 12].

Рецидивирующее течение тромбоэмболии легочной артерии

Рецидив ТЭЛА — повторный эпизод легочной эмболии после успешного лечения в острой фазе (2 нед. после начала терапии). Ранний рецидив развивается в течение первых 3 мес., поздний, соответственно, после 3 мес. от эпизода ТЭЛА [13]. Под прогрессирующей ТЭЛА подразумевается новый эпизод либо клиническое ухудшение в течение острого периода заболевания (первые 2 нед.) [14].

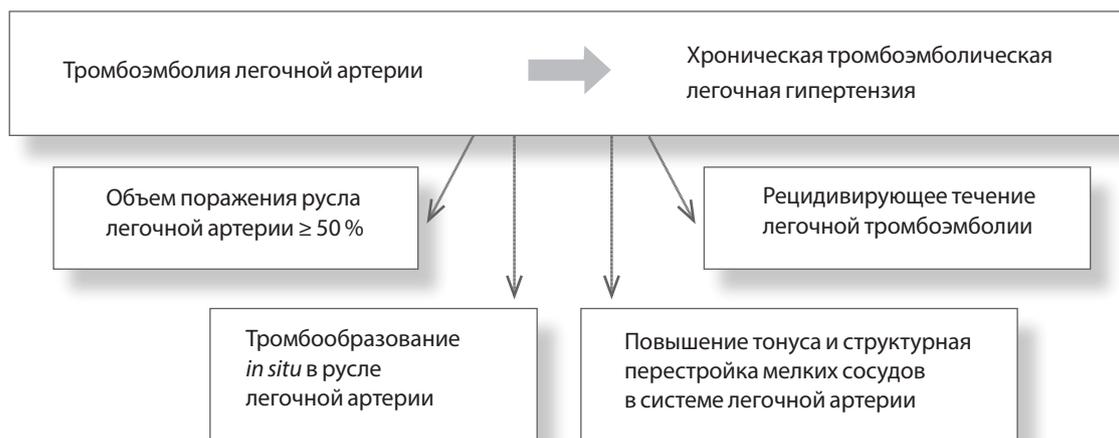
Причины рецидивов ТЭЛА включают индивидуальные особенности пациента и неприменение известных принципов лечения и действующих рекомендаций врачом и пациентом. Любой фактор (группа факторов) риска ТЭЛА может стать условием ее рецидива. Однако изучение влияния известных сердечно-сосудистых факторов риска на развитие рецидивирующей венозной тромбоэмболии по данным немецкого регистра MAISTHRO (1 006 пациентов с ТЭЛА и / или тромбозом глубоких вен) показало значимость лишь артериальной гипертонии и мужского пола, причем связь с этими характеристиками сохранялась после прекращения антикоагулянтной терапии по поводу первого эпизода эмболии. Связь между риском новых случаев венозной тромбоэмболии у лиц с перенесенной ТЭЛА и диабетом, ожирением, гиперхолестеринемией или курением не обнаружена [15]. С другой стороны, такие факторы, как ожирение 2–3-й ст., сахарный диабет 2-го типа в возрасте 55 лет и старше, связаны с неблагоприятным прогнозом и повышают риск летального исхода при острой ТЭЛА [9; 10]. Таким образом, более редкие случаи ожирения 2–3-й ст. и диабета 2-го типа среди пациентов с ХТЭЛГ, возможно, обусловлены не столько отсутствием вклада подобной патологии в формирование постэмболической легочной гипертензии, сколько значимым негативным влиянием на возможность пережить эпизод тромбоэмболии.

По данным N. Arshad и соавт. [16], В.Б. Яковлева и соавт. [17], наиболее часто рецидивы происходят в течение первого года после острой ТЭЛА. J.A. Heit и соавт. считают, что у лиц с идиопатической ТЭЛА рецидивы развиваются чаще [18]. M. Cushman и соавт. показали, что в течение первого года частота рецидивов в группе в целом была 7,7 %, у пациентов с идиопатической ТЭЛА — 7,8 % [19]. В то же время большинство исследователей полагают, что наиболее часто рецидивы легочной эмболии происходят у больных злокачественными новообра-

зованиями [18–20]. Это особенно важно учитывать ввиду сохраняющихся проблем своевременной клинической и инструментальной диагностики тромбоэмболии легочной артерии [21].

Факторы риска хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

К факторам риска и предрасполагающим к постэмболической гипертензии состояниям относят ранее зарегистрированный эпизод ТЭЛА (от нескольких месяцев до года); рецидивирующее течение ТЭЛА; массивное, субмассивное поражение русла легочной артерии [22–24]. Также фактором риска называют молодой возраст, однако мы считаем этот параметр скорее маркером патологии гемостаза и устойчивости организма к гемодинамическим перегрузкам, позволившим пациенту выжить. Кроме того, к ХТЭЛГ предрасполагают хронические заболевания и состояния: спленэктомия в анамнезе, вентрикуло-предсердные шунты (для лечения гидроцефалии), центральные венозные катетеры и электроды электрокардиостимулятора, хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника), онкологические заболевания, заместительная гормональная терапия при гипотиреозе [25–28]. Эти параметры во многом совпадают с факторами риска развития ТЭЛА и в конечном счете являются условиями, предрасполагающими к рецидивам легочной эмболии и прогрессированию тромбообразования. Известно, что ТЭЛА, сопровождающаяся значительным увеличением давления в легочной артерии, связана с гибелью не менее 34 % пациентов в течение ближайших часов [29–33]. Согласно анализу базы данных регистра ICOPER, 90-суточная смертность у больных массивной ТЭЛА составляет около 52,4 % [8]. Следовательно, в когорту возможного формирования ХТЭЛГ попадают пациенты с перенесенной ТЭЛА мелких ветвей или единичных ветвей среднего калибра (у них подобные исходы развиваются намного реже) и лишь часть лиц, выживших после тромбоэмболии более крупных легочных артерий, связанных преимущественно с субмассивным или массивным объемом поражения. При этом ХТЭЛГ является отсроченным последствием ТЭЛА. Развитие и закрепление стойкой легочной гипертензии происходит в течение нескольких месяцев, на протяжении которых часть пациентов погибает как непосредственно от правожелудочковой недостаточности, так и от других заболеваний на фоне связанной с перенесенной ТЭЛА гемодинамической нестабильности [34].



Трансформация тромбоэмболии легочной артерии в хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию

Трансформация тромбоэмболии легочной артерии в хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию

Пути трансформации ТЭЛА в ХТЭЛГ представляют собой несколько параллельно и последовательно развивающихся патофизиологических событий, из которых известна только часть [35; 36]. Данные исследований о заболеваемости ХТЭЛГ среди переживших эпизод острой ТЭЛА пациентов варьируют от 0,4 до 14,7 % [37–42]. Вероятно, различия обусловлены как неспецифичностью симптомов легочной гипертензии, так и нерешенными проблемами диагностики острой ТЭЛА, которая предшествует ХТЭЛГ и в 59–70 % случаев не диагностируется при жизни [29; 43; 44].

Критериями посттромбоэмболической гипертензии считают среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление > 240 дин \times с \times см⁻⁵ при давлении заклинивания не более 15 мм рт. ст. Кроме того, необходим факт доказанного ангиографически стойкого наличия тромботических препятствий в легочном русле, несмотря на непрерывный прием антикоагулянтов не менее 3 мес. от последнего эпизода ТЭЛА [45]. Наблюдается динамика: количество пациентов с признаками остаточного тромбоза после предшествующей ТЭЛА составляет через 8 дней после постановки диагноза около 87 %, через 6 нед. — 68 %, через 3 мес. — 65 %, через 6 мес. — 57 % и через 11 мес. — 52 % [46]. Таким образом, у половины выживших после ТЭЛА при экспозиции около года тромботические массы в ру-

сле легочной артерии сохраняются [47; 48]. Однако выявление тромбоэмболов в бассейне легочной артерии инструментальными методами не является гарантией развития постэмболической легочной гипертензии, более того, у большинства пациентов заболевание не развивается. Механизмы его формирования изучаются [49; 50].

Основными вероятными сценариями эволюции ТЭЛА в ХТЭЛГ являются:

- 1) острая ТЭЛА с выраженными нарушениями гемодинамики у лиц с минимальной сопутствующей патологией и значительными возможностями адаптации сердечно-сосудистой системы к перегрузкам;
- 2) рецидивирующее течение легочной эмболии, вызывающее прогрессирующее повышение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, что позволяет организму части больных пережить острую фазу заболевания и в той или иной степени адаптироваться.

Не менее значимые пути, которые напрямую не связаны с эмболическим процессом, но являются его следствием:

- 1) дальнейшее увеличение объема тромботических масс в легочном русле как в местах локализации тромбоэмболов, так и в дистальных участках легочных сосудов вследствие изменения условий кровотока;
- 2) увеличение легочного сосудистого сопротивления за счет повышения тонуса и структурной перестройки мелких сосудов в связи со значительными нарушениями макро- и микроциркуляции (рисунок).

Заключение

Наличие дискуссионных вопросов диктует необходимость продолжить исследования. Расширение представлений о патофизиологических процессах, лежащих в основе развития ТЭЛА и ХТЭЛГ, позволит углубить знания об их предотвращении. Изучение причин и механизмов рецидива ТЭЛА поможет:

- 1) уменьшить частоту новых случаев ХТЭЛГ;
- 2) обнаружить неучтенные факторы риска ТЭЛА;
- 3) оптимизировать профилактику ТЭЛА в ситуациях развития новых случаев эмболии несмотря на выполнение рекомендаций. Совершенствование стратегий ведения пациентов с легочной тромбоэмболией в ближайшем и отдаленном периодах и более глубокое понимание процессов формирования ХТЭЛГ будут способствовать сокращению сроков диагностики и лечения и улучшению прогноза.

Список литературы / References

1. 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., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Ni Ainle F., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L.; The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901647. PMID: 31473594. <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(9):90-101. [Chazova I.E., Martynjuk T.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic archive*. 2016;88(9):90-101. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh201688990-101>
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(10):63-73. [Chazova I.E., Martynjuk T.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2). *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic archive*. 2016;88(10):63-73. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh201688663-73>
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н., Галявич А.С., Горбачевский С.В., Зелвеян П.А., Лазарева И.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В., Шмальц А.А. Европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(1):78-122. [Chazova I.E., Martynjuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N., Galyavich A.S., Gorbachevsky S.V., Zelvejan P.A., Lazareva I.V., Mukarov M.A., Nakonetchnikov S.N., Saidova M.A., Sarybaev A.S., Stukalova O.V., Shalaev S.V., Shmalts A.A. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;(1):78-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
5. Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., Баринов В.Е., Бицадзе В.О., Бодыхов М.К., Бритов А.Н., Бутенко А.В., Вавилова Т.В., Воробьева Н.А., Восканян Ю.Э., Гавриленко А.В., Галстян Г.М., Гельфанд Б.Р., Гиляров М.Ю., Голубев Г.Ш., Замятин М.Н., Золотухин И.А., Кобалава Ж.Д., Кательницкий И.И., Копенкин С.С., Кузнецов М.Р., Леонтьев С.Г., Лобастов К.В., Лубнин А.Ю., Макацария А.Д., Моисеев В.С., Момот А.П., Острякова Е.В., Панченко Е.П., Переходов С.Н., Пирадов М.А., Поддубная И.В., Покровский А.В., Проценко Д.Н., Прудков М.И., Прядко С.И., Пырегов А.В., Решетняк Т.М., Рябинкина Ю.В., Сапелькин С.В., Семенова М.Н., Смирнов С.В., Соколов В.А., Стаховская Л.В., Стойко Ю.М., Сулимов В.А., Сухих Г.Т., Терешенко С.Н., Фокин А.А., Хруслов М.В., Шевела А.И., Шиманко А.И., Шулушко А.М., Явелов И.С., Яхонтов Д.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1-52. [Andrijashkin A.V., Andrijashkin V.V., Arutjunov G.P., Barinov V.E., Bicadze V.O., Bodyhov M.K., Britov A.N., Butenko A.V., Vavilova T.V., Vorobjova N.A., Voskanjan Ju.Je., Gavrilenko A.V., Galstjan G.M., Gelfand B.R., Giljarov M.Ju., Golubev G.Sh., Zamjatin M.N., Zolotuhin I.A., Kobalava Zh.D., Katelnickij I.I., Kopjonkin S.S., Kuznecov M.R., Leontev S.G., Lobastov K.V., Lubnin A.Ju., Makacarija A.D., Moiseev V.S., Momot A.P., Ostrjakova E.V., Panchenko E.P., Perehodov S.N., Piradov M.A., Poddubnaja I.V., Pokrovskij A.V., Procenko D.N., Prudkov M.I., Prjadko S.I., Pyregov A.V., Reshetnjak T.M., Rjabinkina Ju.V., Sapelkin S.V., Semjonova M.N., Smirnov S.V., Sokolov V.A., Stahovskaja L.V., Stojko Ju.M., Sulimov V.A., Suhih G.T., Tereshhenko S.N., Fokin A.A., Hruslov M.V., Shevela A.I., Shimankov A.I., Shulutko A.M., Javelov I.S., Jahontov D.I. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolism (VTE). *Flebologiya = Phlebology*. 2015;9(4-2):1-52. (In Russ.)]
6. Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M., Lohse C.M., Silverstein M.D., Mohr D.N., Melton L.J. 3rd. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(11):1245-1248. PMID: 12038942. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.11.1245>
7. White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4-I8. PMID: 12814979. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66>
8. Kucher N., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113(4):577-582. PMID: 16432055. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592592>
9. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Карпов Р.С. Тромбоэмболия легочной артерии: по материалам 10-летнего городского госпитального Регистра. Томск: ООО Компания «Милон», 2016. 166 с. [Vasil'tseva O.Ya., Vorozhtsova I.N., Karpov R.S. *Pulmonary embolism city hospital register materials 10-years*. Tomsk: Milon Publ.; 2016. 166 p. (In Russ.)]
10. Howell M.D., Geraci J.M., Knowlton A.A. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(8):810-816. PMID: 11470390. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00373-5](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00373-5)
11. Erkens P.M.G., Gandara E., Wells P., Shen A.Y.-H., Bose G., Le Gal G., Rodger M., Prins M.H., Carrier M. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2412-

2417. PMID: 20735722. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04041.x>
12. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г., Карпов Р.С. Оценка факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с тромбоземболией легочной артерии. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):28-32. [Vasil'tseva O.Y., Vorozhtsova I.N., Lavrov A.G., Karpov R.S. Estimation of poor prognostic factors in patients with pulmonary artery thromboembolism. *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic archive*. 2016;88(12):28-32. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881228-32>
 13. Ende-Verhaar Y.M., van den Hout W.B., Bogaard H.J., Meijboom L.J., Huisman M.V., Symersky P., Vonk-Noordegraaf A., Klok F.A. Healthcare utilization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2168-2174. PMID: 30099844. <https://doi.org/10.1111/jth.14266>
 14. Miniati M., Monti S., Bottai M., Scoscia E., Bauleo C., Tonelli L., Dainelli A., Giuntini C. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(5):253-262. PMID: 16974210. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000236952.87590.c8>
 15. Linnemann B., Zgouras D., Schindewolf M., Schwonberg J., Jarosch-Preusche M., Lindhoff-Last E. Impact of sex and traditional cardiovascular risk factors on the risk of recurrent venous thromboembolism: results from the German MAISTHRO Registry. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(2):159-165. PMID: 18277138. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3282f54558>
 16. Arshad N., Bjørn E., Hindberg K., Isaksen T., Hansen J.-B., Brækkan S.K. Recurrence and mortality after first venous thromboembolism in a large population-based cohort. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):295-303. PMID: 27943560. <https://doi.org/10.1111/jth.13587>
 17. Яковлев В.Б., Яковлева М.В. Тромбоземболия легочной артерии: патофизиология, диагностика, лечебная тактика. *Consilium medicum*. 2005;7(6):493-499. [Yakovlev V.B., Yakovleva M.V. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnostics, treatment. *Consilium medicum*. 2005;7(6):493-499. (In Russ.)]
 18. Heit J.A. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol*. 2012;87(Suppl 1):S63-S67. PMID: 22367958; PMCID: PMC3383031. <https://doi.org/10.1002/ajh.23128>
 19. Cushman M., Tsai A.W., White R.H., Heckbert S.R., Rosamond W.D., Enright P., Folsom A.R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117(1):19-25. PMID: 15210384. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.01.018>
 20. Willich S.N., Chuang L.-H., van Hout B., Gumbs P., Jimenez D., Kroep S., Bauersachs R., Monreal M., Agnelli G., Cohen A. Pulmonary embolism in Europe — Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work. *Thrombosis Research*. 2018;170:181-191. PMID: 30199784. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.009>
 21. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Проблемы диагностики и лечения хронической тромбоземболической легочной гипертензии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;(4):6-16. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Problems of diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pacific Medical Journal*. 2017;(4):6-16. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.6-16>
 22. 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., Hoepfer M.M., Klepetko W., Kramm T., Krüger U., Lankeit M., Meyer B.C., Olsson K.M., 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>
 23. Klok F.A., Dzikowska-Diduch O., Kostrubiec M., Vliegen H.W., Pruszczyk P., Hasenfuss G., Huisman M.V., Konstantinides S., Lankeit M. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):121-128. PMID: 26509468. <https://doi.org/10.1111/jth.13175>
 24. 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 Ch.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 Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619853037. PMID: 31185730; PMCID: PMC6714903. <https://doi.org/10.1177/1076029619853037>
 25. 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., Barbera J.A., de Perrot M., Hoepfer M.M., Gaine S., Speich R., Gomez-Sanchez M.A., Kovacs G., Hamid A.M., Jais X., Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-1981. PMID: 21969018. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>
 26. Lang I.M., Simonneau G., Pepke-Zaba J.W., Mayer E., Ambroz D., Blanco I., Torbicki A., Mellemkjaer S., Yaici A., Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost*. 2013;110(1):83-91. PMID: 23677493. <https://doi.org/10.1160/TH13-02-0097>
 27. Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S., Schäfers H.-J., Jansa P., Lindner J., Simkova I., Martitschnig A.M., Dudczak J., Sadushi R., Skoro-Sajer N., Klepetko W., Lang I.M. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(2):325-331. PMID: 18799507. <https://doi.org/10.1183/09031936.00087608>
 28. Barco S., Woerschling A.L., Spyropoulos A.C., Piovella F., Mahan C.E. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2016;115(4):800-808. PMID: 26607486. <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0670>
 29. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G., Greer I.A., Heit J.A., Hutchinson J.L., Kakkar A.K., Mottier D., Oger E., Samama M.-M., Spannagl M., VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-764. PMID: 17938798.
 30. Коков Л.С., Матвеев П.Д., Никитина О.В., Лопотовский П.Ю., Колосапов Д.А., Кудряшова Н.Е., Мигунова Е.В., Михайлов И.П., Шарифуллин Ф.А., Аязян Э. Применение тромболитической терапии и реологической тромбэктомии в лечении тромбоземболии легочной артерии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015;21(4):105-114. [Kokov L.S., Matveev P.D., Nikitina O.V., Lopotovskij P.Ju., Kosolapov D.A., Kudrjashova N.E., Migunova E.V.,

- Mihailov I.P., Sharifullin F.A., Ajazjan É. Use of thrombolytic therapy and rheolytic thrombectomy in treatment of pulmonary artery thromboembolism. *Angiology and Vascular Surgery*. 2015;21(4):105-114. (In Russ.)
31. Садчиков Д.В., Богородский А.Ю., Зеулина Е.Е. Случай успешной интенсивной терапии у больного с рецидивирующей тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии. *Пульмонология*. 2015;25(6):743-746. [Sadchikov D.V., Bogorodskiy A.Yu., Zeulina E.E. A case of successful intensive care for a patient with recurrent non-massive pulmonary embolism. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2015;25(6):743-746. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-6-743-746>
 32. Кочмарева Е.А., Кокорин В.А., Волкова А.Л., Гордеев И.Г., Велиев С.Н., Гудкова И.А. Предикторы краткосрочных осложнений тромбоэмболии легочной артерии высокого и промежуточного риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(9):7-12. [Kochmareva E.A., Kokorin V.A., Volkova A.L., Gordeev I.G., Veliev S.N., Gudkova I.A. Predictors of short term outcomes in high and moderate risk pulmonary thromboembolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(9):7-12. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-7-12>
 33. Чернявский М.А., Кудавев Ю.А., Чернов А.В., Жердев Н.Н., Чернова Д.В. Эндovasкулярные методы лечения при острой тромбоэмболии легочной артерии. *Трансляционная медицина*. 2018;5(4):5-11. [Chernyavskiy M.A., Kudaev Y.A., Chernov A.V., Zherdev N.N., Chernova D.V. Endovascular treatment of acute pulmonary embolism. *Translational Medicine*. 2018;5(4):5-11. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-4-5-11>
 34. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-1389. PMID: 10227218. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07534-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07534-5)
 35. Едемский А.Г., Иванов С.Н., Кливер Е.Н., Новикова Н.В., Галстян М.Г., Севастьянов А.В., Чернявский А.М. Путь пациента от острой тромбоэмболии легочной артерии до хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: вопросы диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):108-114. [Edemskiy A.G., Ivanov S.N., Kliver E.N., Novikova N.V., Galstyan M.G., Sevastyanov A.V., Cherniavsky A.M. Patient's way from acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic and treatment options. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2019;91(8):108-114. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000316>
 36. *Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии* / Под общ. ред. А.М. Чернявского. Новосибирск: ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; 2019. 318 с. [Chernyavskiy A.M., editor. *Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Novosibirsk: Meshalkin National Medical Research Center; 2019. 318 p. (In Russ.)]
 37. Zhang M., Wang N., Zhai Zh., Zhang M., Zhou R., Liu Ya., Yang Yu. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):4751-4763. PMID: 30233847; PMCID: PMC6129909. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.07.106>
 38. Pengo V., Lensing A.W.A., Prins M.H., Marchiori A., Davidson B.L., Tiozzo F., Albanese P., Biasiolo A., Pegoraro C., Iliceto S., Prandoni P. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-2264. PMID: 15163775. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032274>
 39. Becattini C., Agnelli G., Pesavento R., Silingardi M., Poggio R., Taliani M.R., Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006;130(1):172-175. PMID: 16840398. <https://doi.org/10.1378/chest.130.1.172>
 40. Ende-Verhaar Y.M., Cannegieter S.C., Vonk Noordegraaf A., Delcroix M., Pruszczyk P., Mairuhu A.T.A., 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>
 41. Escribano-Subias P., Blanco I., López-Meseguer M., Lopez-Guarch C.J., Roman A., Morales P., Castillo-Palma M.J., Segovia J., Gómez-Sánchez M.A., Barberà J.A. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40(3):596-603. PMID: 22362843. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101211>
 42. Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S.R., Corris P.A., Peacock A.J., Jenkins D.P., Hodgkins D., Goldsmith K., Hughes R.J., Sheares K., Tsui S.S.L., Armstrong I.J., Torpy C., Crackett R., Carlin C.M., Das C., Coghlan J.G., Pepke-Zaba J. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1122-1127. PMID: 18292468. <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1841OC>
 43. Stein P.D., Henry J.W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995;108(4):978-981. PMID: 7555172. <https://doi.org/10.1378/chest.108.4.978>
 44. Васильцева О.Я., Васильцев Я.С., Ворожцова И.Н., Дроздов В.Ф., Крестинин А.В., Карпов Р.С. Диагностика тромбоэмболии ветвей легочной артерии в стационарах Томска в 2003–2007 гг. по данным патолого-анатомических вскрытий. *Терапевтический архив*. 2010;82(4):42-44. [Vasiltseva O.Y., Vasiltsev Y.S., Vorozhtsova I.N., Drozdov V.F., Krestinin A.V., Karpov R.S. Diagnosis of thromboembolism of the pulmonary artery branches at Tomsk hospitals in 2003–2007 according to autopsy data. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2010;82(4):42-44. (In Russ.)]
 45. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M.A., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M., ESC Scientific Document Group. 2015 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. PMID: 26320113. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
 46. Remy-Jardin M., Louveigny S., Remy J., Artaud D., Deschildre F., Bauchart J.J., Thery C., Duhamel A. Acute central thromboembolic

- disease: posttherapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology*. 1997;203(1):173-180. PMID: 9122389. <https://doi.org/10.1148/radiology.203.1.9122389>
47. Aluja Jaramillo F., Gutierrez F.R., Díaz Telli F.G., Yevenes Aravena S., Javidan-Nejad C., Bhalla S. Approach to pulmonary hypertension: from CT to clinical diagnosis. *Radiographics*. 2018;38(2):357-373. PMID: 29432063. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170046>
48. Sista A.K., Klok F.A. Late outcomes of pulmonary embolism: the post-PE syndrome. *Thromb Res*. 2018;164:157-162. PMID: 28641836. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.06.017>
49. Klok F.A., Tesche C., Rappold L., Dellas C., Hasenfuß G., Huisman M.V., Konstantinides S., Lankeit M. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2015;135(5):796-801. PMID: 25746363. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.12.009>
50. Simonneau G., Torbicki A., Dorfmüller P., Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160112. <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2016>

From pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: risk factors

Oksana Ya. Vasil'tseva, Alexander G. Edemskiy, Denis S. Grankin, Elena N. Kliver, Aleksander M. Chernyavskiy

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author. Elena N. Kliver, ekliver@mail.ru

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a long-term consequence of acute pulmonary embolism. Gradual obstruction of the pulmonary arteries and secondary changes in the pulmonary microcirculation over time cause progressive increases in pulmonary vascular resistance and pulmonary artery pressure that can result in severe right heart failure. This article provides an overview of pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension scientific literature and national guidelines. We focus on disease and recurrence risk factors and outline future directions of research to improve short- and long-term patient outcomes.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; pulmonary embolism

Received 17 January 2021. Revised 1 March 2021. Accepted 19 April 2021.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors

Conception and study design: A.M. Chernyavskiy, A.G. Edemskiy, D.S. Grankin, E.N. Kliver

Drafting the article: O.Ya. Vasil'tseva

Critical revision of the article: E.N. Kliver

Final approval of the version to be published: O.Ya. Vasil'tseva, A.G. Edemskiy, D.S. Grankin, E.N. Kliver, A.M. Chernyavskiy

ORCID ID

O.Ya. Vasil'tseva, <https://orcid.org/0000-0002-2932-3159>

A.G. Edemskiy, <https://orcid.org/0000-0002-6661-7826>

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

E.N. Kliver, <https://orcid.org/0000-0002-1119-4870>

A.M. Chernyavskiy, <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

Copyright: © 2021 Vasil'tseva et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite: Vasil'tseva 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.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2021-3-11-19>