

Тромботическое поражение легочного сосудистого русла у больных, перенесших тромбоэмболию легочной артерии

Алеся Александровна Клименко, Наталья Александровна Демидова*,
Надежда Александровна Шостак, Максим Олегович Анищенко

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

После перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) врачи сталкиваются с различными последствиями этого заболевания – от бессимптомного остаточного тромбоза легочной артерии (ЛА) до формирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Также существует подгруппа больных, перенесших ТЭЛА, у которых сохраняется одышка при физической нагрузке, отсутствующая до ТЭЛА, или усиливается предшествующая легочной эмболии одышка, в сочетании с остаточным тромбозом ЛА и нормальным средним давлением в ЛА в покое при катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Данное состояние определяется как хроническая тромбоэмболическая болезнь легких или посттромбоэмболический синдром. Патогенетические аспекты этого состояния до конца не исследованы. Важным является прогнозирование развития постэмболического синдрома, разработка алгоритмов диагностики, лечения и реабилитации больных, имеющих симптомы и остаточный тромбоз ЛА. В случае развития легочной васкулопатии у части больных, перенесших ТЭЛА, формируется тяжелое жизнеугрожающее состояние – ХТЭЛГ, характеризующаяся повышением давления в ЛА, правожелудочковой сердечной недостаточностью на фоне наличия организованных тромбов, попавших в легочное сосудистое русло при ТЭЛА. Объем тромботических масс не всегда коррелирует с клиническими симптомами, что свидетельствует о высокой роли микрососудистого ремоделирования. При подозрении на ХТЭЛГ требуется соблюдение диагностического алгоритма, включающего проведение вентилационно-перфузионной сцинтиграфии, КТ-ангиопульмонографии, КПОС. Лечение пациента с ХТЭЛГ является сложной задачей для врача, и ключевое значение имеет своевременное направление пациента в центр, где занимаются таким лечением, в том числе, хирургическим, т.к. своевременно выполненная тромбэндартеректомия позволяет в некоторых случаях полностью излечить больного. В случае неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной легочной гипертензии после тромбэндартеректомии применяется баллонная ангиопластика ЛА, а также медикаментозное лечение специфическими лекарственными средствами, снижающими давление в ЛА (риоцигуат), антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан, мацитентан), простаноиды (ингаляционный илопрост), ингибиторы фосфодиэстеразы-5, а также комбинированная терапия. В данной статье рассмотрены некоторые последствия, непосредственно связанные с легочной эмболией: бессимптомный остаточный тромбоз легочных артерий, хроническая тромбоэмболическая болезнь легких, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, легочная эмболия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, посттромбоэмболический синдром, хроническая тромбоэмболическая болезнь легких, остаточный тромбоз легочных артерий, кардиореспираторный тест, реабилитация.

Для цитирования: Клименко А.А., Демидова Н.А. Шостак Н.А., Анищенко М.О. Тромботическое поражение легочного сосудистого русла у больных, перенесших тромбоэмболию легочной артерии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):1002-1008. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-09.

Thrombotic Lesion of the Pulmonary Vessels in Patients with Pulmonary Embolism

Alesya A. Klimenko, Natalia A. Demidova*, Nadezhda A. Shostak, Maxim O. Anischenko
Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

After suffering pulmonary embolism (PE), doctors are confronted with various consequences of the disease, from asymptomatic residual pulmonary thrombosis to the formation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). There is also a subgroup of patients who have undergone pulmonary embolism, who experience shortness of breath during physical exertion, absent before pulmonary embolism, or shortened dyspnea preceding PE, combined with residual thrombosis of pulmonary artery (PA) and normal average pressure in PA at rest during catheterization of the right heart (CRH). This condition is defined as chronic thromboembolic pulmonary disease or post thromboembolic syndrome. Pathogenetic aspects of this condition are not fully investigated. It is important to predict the development of postembolic syndrome and to develop algorithms for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with symptoms and residual pulmonary thrombosis. In case of the development of pulmonary vasculopathy in some patients who have undergone pulmonary embolism, a severe life-threatening condition forms – CTEPH, characterized by an increase in pressure in the pulmonary artery, right heart failure due to the presence of organized blood clots that have entered the pulmonary vascular bed during PE. The volume of thrombotic masses does not always correlate with clinical symptoms, which indicates the importance of microvascular remodeling. If CTEPH is suspected, a diagnostic algorithm is required, including ventilation-perfusion scintigraphy, CT angiopulmonography and catheterization of the right heart. Treating a patient with CTEPH is a difficult task for a doctor. The timely referral of the patient to the center where they are involved in treatment, including surgery and CTEPH is extremely important. Timely performed thrombendarterectomy in some cases allows to completely cure the patient. In the case of inoperable CTEPH or residual pulmonary hypertension after thrombendarterectomy, balloon angioplasty of the PA is used as well as drug treatment with specific drugs that reduce the pressure in the PA (riociguat), endothelin receptor antagonists (bosentan, macitentan), prostanoids (inhalant iloprost) phosphodiesterase-5 inhibitor and combined therapy. In this article we considered some consequences directly related to PE: asymptomatic residual pulmonary thrombosis, chronic thromboembolic pulmonary disease, chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Keywords: acute pulmonary embolism, pulmonary embolism, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, post-thromboembolic syndrome, chronic thromboembolic pulmonary disease, residual pulmonary thrombosis, cardiorespiratory test, rehabilitation.

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ndemidova03@gmail.com

Received/Поступила: 17.02.2020

Accepted/Принята в печать: 10.03.2020

Введение

В последние годы смертность от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) снизилась. Так, в странах Евросоюза с 2000 по 2015 гг. она линейно снижалась с 12,8% до 6,5%. Среди лиц в возрасте 15-55 лет ТЭЛА составляет 8-13 на 1000 смертей у женщин и 2-7 на 1000 смертей у мужчин [1]. Однако смертность и заболеваемость, связанные с ТЭЛА, выходят далеко за пределы острой фазы заболевания [2]: до 25% пациентов умирают в течение первого года после перенесенной ТЭЛА. Большинство смертей были связаны с такими состояниями, как рак или хронические болезни сердца [3]. В работе F.A. Klok и соавт. из 866 пациентов с ТЭЛА (у 558 из них – спровоцированная) 259 человек (30%) умерли в течение 3,3 лет: 110 больных со злокачественными новообразованиями, 67 – с рецидивирующей ТЭЛА, 30 – с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а остальные 52 – в связи с другими причинами. Для сравнения только 8,7% пациентов без ТЭЛА умерли за тот же период исследования [4].

Многие авторы отмечают, что ведение пациентов с ТЭЛА становится более сложным: несмотря на лучшую выживаемость пациентов с тяжелым течением, у выживших пациентов отмечается значительное количество сопутствующих заболеваний. После перенесенной ТЭЛА врачи сталкиваются с различными последствиями этого заболевания, и наиболее серьезным осложнением ТЭЛА является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Также существует подгруппа больных, перенесших ТЭЛА, с сохраняющейся одышкой при физической нагрузке, которой не было исходно до события, или усиление предшествующей событию одышки, а также остаточный тромбоз в легочных артериях (ЛА) при нормальном среднем давлении в них в покое. Данное состояние определяется как хроническая тромбоэмболическая болезнь легких. Патогенетические аспекты этого состояния изучены недостаточно, что требует дальнейшего исследования этого исхода ТЭЛА. Также необходимо помнить о возможности рецидива венозной тромбоэмболии, развития кровотечений на фоне обязательного приема антикоагулянтов после эпизода ТЭЛА [5], снижении качества жизни вследствие эмоционального стресса и негативных эмоциональных реакций, которые могут

проявляться в виде тревоги, гнева, депрессии и пост-травматического стрессового расстройства вследствие перенесенной ТЭЛА [6].

Бессимптомный остаточный тромбоз после перенесенной ТЭЛА

Точного критерия, когда считать тромбоз остаточным после ТЭЛА, нет. Распространенность остаточного тромбоза в течение 6 мес после ТЭЛА, согласно данным различных исследований, варьирует от 16% до 69% [7]. Сохранению остаточного тромбоза через 6 мес после антикоагулянтной терапии способствуют некоторые факторы, и, особенно, их сочетание: возраст старше 65 лет, курение, хронические респираторные заболевания, значительная обструкция легочного сосудистого русла (>25%) при ТЭЛА, высокая концентрация фактора VIII, недостаточная антикоагулянтная терапия [8-10], высокий уровень фибриногена при остром эпизоде ТЭЛА [11].

Показано, что наличие остаточной обструкции ЛА связано с повышением риска рецидива венозной тромбоэмболии, причем, повышение риска было связано именно с выявленными изменениями при перфузионной сцинтиграфии, но не с данными компьютерной (КТ) ангиографии [12]. Именно вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия обладает наибольшей чувствительностью в выявлении персистирующего тромбоза ЛА [13]. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких позволяет выявить остаточную обструкцию ЛА у 46-66% пациентов через 3 мес и у 25-29% пациентов через год после ТЭЛА. Наличие остаточной обструкции сосудистого русла позволяет оценить необходимость продолжения антикоагулянтной терапии [14], при этом в России в связи с редким применением вентиляционного компонента сцинтиграфии перфузионная сцинтиграфия дополняется КТ-ангиографией.

Посттромбоэмболический синдром

После ТЭЛА значительное количество больных отмечают появление или усиление предшествующей эпизоду эмболии одышки. Согласно результатам исследования O. Dzikowska-Diduch и соавт., 70,4% больных после ТЭЛА сообщают о функциональных нарушениях, несмотря на антикоагулянтную терапию в течение как минимум 6 мес [15]. Так называемый

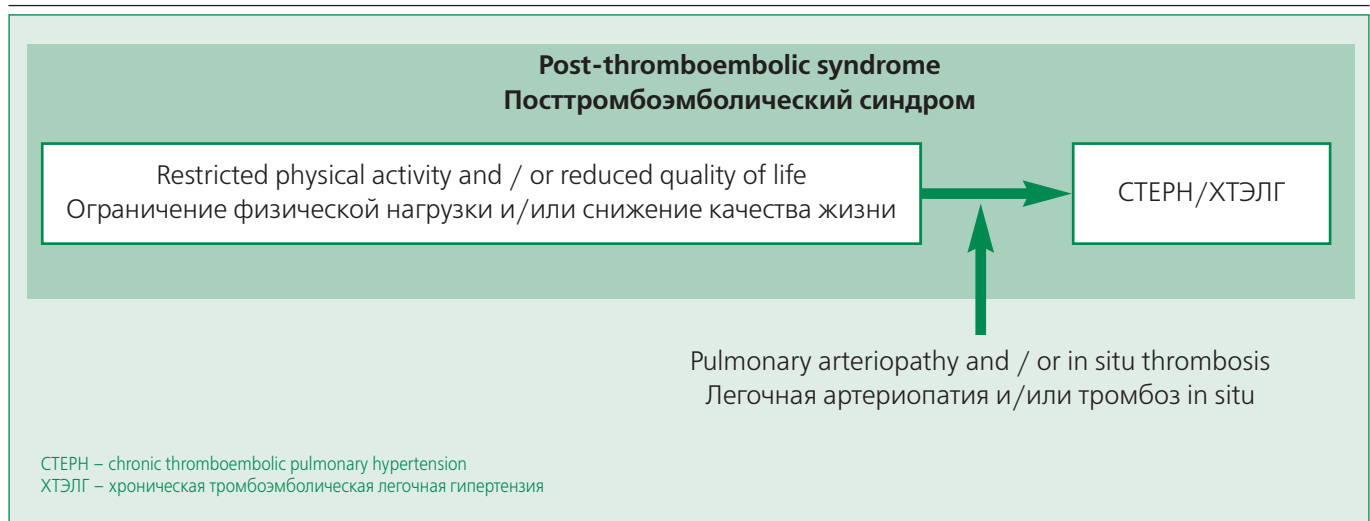


Figure 1. Post-thromboembolic syndrome [adapted from 16]

Рисунок 1. Посттромбоэмболический синдром [адаптировано из 16]

«синдром после ТЭЛА» или посттромбоэмболический синдром, или, как еще называют это состояние, хроническая тромбоэмболическая болезнь легких, включает различные клинические симптомы, функциональные, гемодинамические нарушения, наиболее ярким клиническим проявлением которых является обструктивная васкулопатия, приводящая к формированию ХТЭЛГ [16]. Наличие у больного после ТЭЛА одышки, усталости, отеков нижних конечностей, особенно, если они присутствуют через 3 мес после антикоагулянтной терапии, должно настораживать в отношении развития посттромбоэмболического синдрома.

По данным F.A. Klok и соавт., у 45% больных после ТЭЛА сохраняется или усиливается одышка, соответствующая II и более высокому функциональному классу (ФК) по NYHA в течение 3-летнего периода наблюдения после эпизода эмболии [17]. У 30% пациентов с симптомами и сокращением пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы (ТШХ) имеются стойкие перфузионные дефекты после ТЭЛА, при этом не у всех больных увеличено систолическое давление в ЛА (СДЛА) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [18]. По данным K. Keller и соавт., через 6 мес. после эпизода ТЭЛА у 47,0% пациентов отмечалась персистирующая одышка (функциональный класс [ФК] \geq II по NYHA) во время наблюдения; из них у 19% больных диагностирован III и IV ФК по NYHA, у 27,5% выявлена дисфункция правого желудочка (ПЖ) при ЭхоКГ (наличие 1 или нескольких из следующих признаков: диаметр ПЖ $>$ 4,2 см, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана $<$ 1,6 см, повышенное давление в правом предсердии на основании отсутствия инспираторного коллапса нижней полой вены, скорость трикуспидальной регургитации \geq 2,8 м/с, наличие перикардального выпота), и у

25,3% были выявлены обструктивные дефекты в ЛА через 6 мес наблюдения. Выраженная одышка (III и IV ФК) была связана с ожирением, длительностью пребывания в стационаре в момент ТЭЛА и предшествующими хроническими заболеваниями легких [19].

Таким образом, если у больного после острого эпизода ТЭЛА имеется ограничение переносимости физической нагрузки из-за одышки, остаточный тромбоз в ЛА, выявленный при перфузионной сцинтиграфии, но среднее давление в ЛА при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) составляет $<$ 25 мм рт.ст. (21-24 мм рт.ст.), такое состояние расценивается как посттромбоэмболический синдром. По данным некоторых авторов, предельный уровень давления в ЛА при КПОС может быть снижен до 20 мм рт.ст. [20], и, таким образом, значительная часть пациентов с посттромбоэмболическим синдромом может перейти в подгруппу больных с ХТЭЛГ.

Показано, что больные с посттромбоэмболическим синдромом имеют более низкий балл по анкетам, отражающим качество жизни, по сравнению с больными, не имеющими симптомов после эпизода ТЭЛА [21]. По данным K. Keller и соавт. у 15,9% больных после перенесенной ТЭЛА диагностирована депрессия, которая ассоциировалась с женским полом и продолжительностью лечения в стационаре при остром эпизоде ТЭЛА. В свою очередь, снижение качества жизни связано с повышенным риском долгосрочной смертности [19].

Важно, что остаточный тромбоз не всегда объясняет причину ограничения физической активности после ТЭЛА [22]. Ключевое значение в формировании снижения переносимости физической нагрузки у больных с хронической посттромбоэмболической болезнью играет дисфункция легочных сосудов на фоне персисти-

рующих в ЛА тромбов. Возможно нарушение газообмена, неэффективная вентиляция, как и у больных ХТЭЛГ [23], наличие ЛГ при физической нагрузке, существование вентиляционного мертвого пространства, снижение сократительной функции ПЖ [24,25]. Некоторые авторы рассматривают ХТЭЛГ как конечный этап посттромбоэмболического синдрома (рис. 1), развивающийся вследствие легочной артериопатии и тромбоза *in situ* у больных с остаточным тромбозом в ЛА [16].

Снижение переносимости физической нагрузки также может быть обусловлено физической детренированностью и наличием сопутствующих заболеваний. Одышка может быть связана не только с ХТЭЛГ и с посттромбоэмболическим синдромом, но и с диастолической дисфункцией левого желудочка, хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, поражением клапанного аппарата сердца, фибрилляцией предсердий, наличием ишемической болезни сердца, легочной патологией, ожирением [26]. Диастолическая дисфункция левого желудочка была наиболее распространенной эхокардиографической аномалией и оставалась наиболее частой причиной снижения переносимости физической нагрузки у 34,2% больных с симптомами после перенесенной ТЭЛА [26]. В работе А.А. Клименко и соавт. показано, что у части больных, перенесших ТЭЛА, при отсутствии ЛГ отмечалось значимое увеличение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), что может свидетельствовать о дисфункции правых и левых отделов сердца [27].

Таким образом, при наличии одышки после перенесенной ТЭЛА и уменьшении дистанции в ТШХ требуется тщательное выяснение причин данных явлений. Через 3 мес у больных с имеющимися симптомами необходим анализ клинической симптоматики, и при необходимости – проведение ЭхоКГ и повторное выполнение визуализирующих сосуды легких методов исследования (перфузионная сцинтиграфия легких, КТ-ангиография) [28].

Важно, что тесты, выполняемые в покое для диагностики посттромбоэмболического синдрома и оценки толерантности к физическим нагрузкам, могут являться неинформативными. Для определения механизма ограничения физической нагрузки, функциональных возможностей пациента после ТЭЛА, дифференциальной диагностики с респираторными заболеваниями у больных, перенесших ТЭЛА и имеющих симптомы, в последние годы все чаще применяется кардиопульмональный нагрузочный тест. Показано, что пиковое потребление кислорода при физической нагрузке (VO_2) < 80% от прогнозируемой величины во время кардиопульмонального тестирования, выполненного через 1 мес после ТЭЛА, было в

значительной степени связано с сохранением этого патологического состояния в течение 1 года [24].

Тактика ведения больных с посттромбоэмболическим синдромом пока не разработана. Тромбэндартерэктомия в связи с высоким операционным риском не может применяться у всех больных с посттромбоэмболическим легочным синдромом, а может рассматриваться в отдельных случаях: при значительном тромботическом поражении, наличии нарушения газообмена, выраженных симптомах, с учетом предпочтений пациента [29]. В исследовании, включавшем 42 пациента с посттромбоэмболическим синдромом после выполнения тромбэндартерэктомии, отмечалось значительное улучшение функционального статуса по NYHA, снижение среднего давления в ЛА, легочного сосудистого сопротивления, увеличение дистанции в ТШХ, улучшение качества жизни. Данные по медикаментозной терапии посттромбоэмболической болезни легких специфическими препаратами, используемыми для лечения легочной артериальной гипертонии, пока отсутствуют, хотя существуют попытки применения баллонной ангиопластики ЛА пациентам, у которых наблюдалось клиническое и гемодинамическое улучшение [30].

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ХТЭЛГ является наиболее серьезным осложнением ТЭЛА и характеризуется повышением давления в ЛА, правожелудочковой сердечной недостаточностью на фоне наличия организованных тромбов, попавших в легочное сосудистое русло при ТЭЛА. О ХТЭЛГ уместно говорить при сохранении дефектов перфузии и повышении давления в ЛА спустя 3 мес. адекватной антикоагулянтной терапии [32]. Важно, что объем тромботических масс не всегда коррелирует с клиническими симптомами, что свидетельствует, вероятно, о высокой роли микрососудистого ремоделирования. Частота ХТЭЛГ после симптоматической ТЭЛА варьирует от 0,1% до 11,8%, в большинстве исследований – 2-4%. Применение для диагностики ХТЭЛГ в опубликованных исследованиях только ЭхоКГ в 3 раза увеличивает частоту суждений о наличии данного осложнения после ТЭЛА [33].

Причины формирования ХТЭЛГ до конца не известны, а патогенетические механизмы постоянно дополняются новыми факторами. Вероятность развития ХТЭЛГ увеличивается при наличии:

- некоторых коагуляционных факторов (высокий уровень фактора VIII, присутствие волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидных антител);
- факторов риска, связанных с венозной тромбоэмболией (рецидив ТЭЛА, большой дефект перфузии, идиопатический характер эмболии, эхокардиогра-

Table 1. A scale for predicting the formation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [38]

Таблица 1. Шкала, позволяющая предсказать формирование ХТЭЛГ [адаптировано из 38]

Параметр	Баллы
Неспровоцированная ТЭЛА	+6
Диагностированный ранее гипотиреоз	+3
Наличие симптомов за 2 недели до диагностики ТЭЛА	+3
Дисфункция правого желудочка согласно данным КТ или эхокардиографии	+2
Диагностированный ранее сахарный диабет	-3
Тромболитическая терапия или эмболэктомия	-3

«Высокий риск» – при наборе 6 и более баллов
ТЭЛА – тромбоемболия легочной артерии, КТ – компьютерная томография

фические показатели (дилатация и гипертрофия правых отделов сердца, СДЛА > 75 мм рт.ст.) дисфункция правых отделов сердца в момент острого эпизода ТЭЛА);

- других факторов риска (спленэктомия, злокачественные новообразования, терапия тиреоидными препаратами и другие) [34,35];
- нарушении процессов ангиогенеза и активации мезенхимальных клеток [36,37].

Е.А. Klok и соавт. был выполнен анализ 772 выживших после ТЭЛА больных без значимых сердечно-сосудистых, легочных и онкологических заболеваний и суммированы признаки, позволяющие оценить вероятность формирования ХТЭЛГ (табл. 1). Около 75% больных отнесены к группе «низкого риска» с частотой возникновения ТЭЛА в течение периода наблюдения <0,5%, 25% больных — к группе «высокого риска» с заболеваемостью ХТЭЛГ 10% [38].

ЭхоКГ после перенесенной ТЭЛА является скрининговым методом для оценки наличия ЛГ. Согласно базе данных международного регистра RIETE у 11,1% больных (62 из 557 пациентов) после эпизода ТЭЛА уровень СДЛА по данным ЭхоКГ был >50 мм рт.ст. [39] – уровень давления, когда диагноз ЛГ считается вероятным [40]. Чаще повышение СДЛА наблюдалось у женщин пожилого возраста с хроническим заболеванием легких, сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью или варикозным расширением вен нижних конечностей, которые в момент ТЭЛА находились на постельном режиме и имели фибрилляцию предсердий.

Таким образом, повышение давления в ЛА возможно вследствие некоторых сопутствующих заболеваний, кроме того, важен опыт врача-исследователя,

метод измерения давления в ЛА. В любом случае, наличие сопутствующих заболеваний не должно являться причиной для отказа в диагностике ХТЭЛГ. При подозрении на ХТЭЛГ требуется соблюдение диагностического алгоритма, включающего проведение вентилляционно-перфузионной сцинтиграфии, КТ-ангиопульмонографии, КПОС.

Лечение пациента с ХТЭЛГ является сложной задачей для врача. Ключевое значение в судьбе больного имеет своевременное направление пациента в центр, где занимаются лечением, в том числе, хирургическим, этого тяжелого заболевания. Разработанные алгоритмы ведения больного ХТЭЛГ, особенно при выполнении тромбэндартерэктомии, позволили увеличить выживаемость пациентов: 5-летняя выживаемость больных с различной степенью ЛГ составляет 70% [41]. Своевременно выполненная тромбэндартерэктомия улучшает легочную гемодинамику, восстанавливает толерантность к физической нагрузке, снижает смертность и в некоторых случаях позволяет полностью излечить больного.

Всем больным, страдающим ХТЭЛГ и перенесшим тромбэндартерэктомию, назначается пожизненная антикоагулянтная терапия. Диуретики, сердечные гликозиды, длительная кислородотерапия назначаются по соответствующим показаниям.

В случае неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной ЛГ после тромбэндартерэктомии может применяться баллонная ангиопластика ЛА, а также медикаментозное лечение специфическими лекарственными средствами, снижающими давление в ЛА. Единственным одобренным препаратом для лечения больных ХТЭЛГ является риоцигуат, растворимый стимулятор гуанилатциклазы, который значительно улучшает переносимость физической нагрузки, уменьшает легочное сосудистое сопротивление, давление в ЛА и уровень NT-proBNP [42]. На фоне медикаментозной терапии риоцигуатом или комбинированной терапии может выполняться баллонная ангиопластика ЛА, что приводит к дополнительному улучшению функционального статуса больного и гемодинамических показателей [43,44]. Эффект от лечения риоцигуатом оценивается через 3 мес (учитывается ФК, дистанция в ТШХ, NT-proBNP, данные КПОС, если она выполнялась). Начальная доза риоцигуата составляет 1 мг 3 р/сут, которая затем увеличивается до максимально переносимой дозы (до 2,5 мг 3 р/сут) в течение 4-6 нед. Препарат хорошо переносится, но в связи с развитием гипотензии не у всех больных удается добиться назначения целевой дозы.

Также для лечения неоперабельных больных ХТЭЛГ в России могут применяться антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан, мацитентан), простаноиды (ингаляционный илопрост), ингибиторы фосфодиэсте-

разы-5, а также комбинированная терапия [45]. Проходит исследование новый пероральный селективный агонист рецептора простаглицина селексипаг.

Заключение

Стойкая тромботическая обструкция легочного сосудистого русла достаточно часто встречается у пациентов, перенесших ТЭЛА, причем, клинические проявления этого состояния варьируют от бессимптомного течения до ХТЭЛГ. В последние годы большое внимание уделяется посттромбоэмболическому синдрому, в основе которого лежит сохраняющееся тромботиче-

ское поражение ЛА, а также жалобы на одышку и ограничение физической активности в отсутствие ЛГ. Для лучшего понимания этого состояния, его последствий, методах диагностики, необходимости коррекции, а также терапевтических подходах и исходов терапии требуются дальнейшие исследования.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Barco S., Mahmoudpour S.H., Valerio L. et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):277-287. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30354-6.
2. Konstantinides S.V., Barco S., Rosenkranz S., et al. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(4):600-9. DOI:10.1007/s11239-016-1415-7.
3. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H., et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257-64. DOI:10.1056/NEJMoa032274.
4. Klok F.A., Zondag W., van Kralingen K.W. et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(5):501-6. DOI:10.1164/rccm.200907-1141OC.
5. Faniokos J., Piazza G., Zayaruzny M., Goldhaber S.Z. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2009;102(4):688-93. DOI:10.1160/TH09-04-0266.
6. Noble S., Lewis R., Whithers J., et al. Long-term psychological consequences of symptomatic pulmonary embolism: a qualitative study. *BMJ Open.* 2014;4(4):e004561. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004561.
7. Ramirez P., Otero R., Barberà J.A. Chronic Pulmonary Thromboembolic Disease. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(5):314-321. DOI:10.1016/j.arbres.2019.10.027.
8. Raj L., Robin P., Mao R.L., et al. Predictors for Residual Pulmonary Vascular Obstruction after Unprovoked Pulmonary Embolism: Implications for Clinical Practice-The PADIS-PE Trial. *Thromb Haemost.* 2019;119(9):1489-97. DOI:10.1055/s-0039-1692424.
9. Hvid-Jacobsen K., Fogh J., Nielsen S.L., et al. Scintigraphic control of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med.* 1988;14:71-2. DOI:10.1007/bf00253444.
10. Ende-Verhaar Y.M., Cannegieter S.C., Noordegraaf A.V., et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: A contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2):pii 1601792. DOI:10.1183/13993003.01792-2016.
11. Wang J., Xu M., Sun N., et al. Factors associating with the presence of residual thrombosis after 3-month treatment of acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45(1):27-35. DOI:10.1007/s11239-017-1561-6.
12. Becattini C., Giustozzi M., Cerdà P., et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after acute pulmonary embolism: Role of residual pulmonary obstruction and persistent right ventricular dysfunction. *Ameta-analysis. J Thromb Haemost.* 2019;17(8):1217-28. DOI:10.1111/jth.14477.
13. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al. 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
14. Bonnefoy P.B., Margelidon-Cozzolino V., Catella-Chatron J., et al. What's next after the clot? Residual pulmonary vascular obstruction after pulmonary embolism: From imaging finding to clinical consequences. *Thromb Res.* 2019;184:67-76. DOI:10.1016/j.thromres.2019.09.038.
15. Dzikowska-Diduch O., Kostrubiec M., Brodka K., et al. Post-PE impairment is mostly related to newly diagnosed heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2019;40(1):ehz748.1085. DOI:10.1093/eurheartj/ehz748.1085.
16. Klok F.A., van der Hulle T., den Exter P.L., et al. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2014;28(6):221-6. DOI:10.1016/j.blr.2014.07.003.
17. Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P.J., et al. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med.* 2010;104:1744-9. DOI:10.1016/j.rmed.2010.06.006.
18. Sanchez O., Helley D., Couchon S., et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: Risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1248-55. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.03844.x
19. Keller K., Tesche C., Gerhold-Ay A., et al. Quality of life and functional limitations after pulmonary embolism and its prognostic relevance. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1923-34. DOI:10.1111/jth.14589.
20. Kim N.H., Delcroix M., Jais X., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1): pii 1801915. DOI:10.1183/13993003.01915-2018.
21. Hogg K., Kimpton M., Carrier M., et al. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(12):1067-72. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.563.
22. Ma K.A., Kahn S.R., Akaberi A., et al. Serial imaging after pulmonary embolism and correlation with functional limitation at 12 months: Results of the ELOPE Study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(4):670-7. DOI:10.1002/rth2.12123.
23. Held M., Kolb P., Grun M., et al. Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease. *Respiration.* 2016;91(6):503-9. DOI:10.1159/000447247.
24. Kahn S.R., Hirsch A.M., Akaberi A., et al. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study. *Chest.* 2017;151(5):1058-68. DOI:10.1016/j.chest.2016.11.030.
25. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982;81:151-8. DOI:10.1378/chest.81.2.151.
26. Dzikowska-Diduch O., Kostrubiec M., Kurnicka K., et al. The post-pulmonary syndrome - results of echocardiographic driven follow up after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2020;186:30-5. DOI:10.1016/j.thromres.2019.12.008.
27. Klimenko A.A., Shostak N.A., Demidova N.A., et al. Remodeling of the right heart and the level of brain natriuretic peptide in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a comparative cross-sectional observational study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(3):258-64 (In Russ.) [Клименко А.А., Шостак Н.А., Демидова Н.А., и др. Ремоделирование правых отделов сердца и уровень мозгового натрийуретического пептида при хронической тромботической легочной гипертензии: сравнительное одномоментное наблюдательное исследование. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(3):258-64]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-3-258-264.
28. Rivera-Lebron B., McDaniel M., Ahrar K., et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619853037. DOI:10.1177/1076029619853037.
29. Taboada D., Pepke-Zaba J., Jenkins D.P., et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1635-45. DOI:10.1183/09031936.00050114.
30. Wiedenroth C.B., Olsson K.M., Guth S., et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. *Pulm Circ.* 2018;8(1):2045893217753122. DOI:10.1177/2045893217753122.
31. Simonneau G., Torbicki A., Dorfmüller P., et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26:16011. DOI:10.1183/16000617.0112-2016.
32. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1): pii 1801913. DOI:10.1183/13993003.01913-2018.
33. Klok F.A., Barco S. Follow-up after acute Pulmonary Embolism. *Hamostaseologie.* 2018;38(1):22-32. DOI:10.5482/HAMO-17-06-0020.
34. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al. 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
35. Park J.S., Ahn J., Choi J.H., et al. The predictive value of echocardiography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism in Korea. *Korean J Intern Med.* 2017;32(1):85-94. DOI:10.3904/kjim.2014.175.

36. Quarck R., Wynants M., Verbeken E., et al. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46(2):431-43. DOI:10.1183/09031936.00009914.
37. Zabini D., Heinemann A., Foris V., et al. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J.* 2014;44(4):951-62. DOI:10.1183/09031936.00145013.
38. Klok FA., Dzikowska-Diduch O., Kostrubiec M., et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):121-8. DOI:10.1111/jth.13175.
39. Otero R., Elias T., Jara L. et al. Factors associated with elevated pulmonary arterial pressure levels on the echocardiographic assessment in patients with prior pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2013;131(5):e191-5. DOI:10.1016/j.thromres.2013.01.034.
40. Galiè N., Hoepfer M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Thromb Res.* 2013;131(5):e191-5. DOI:10.1016/j.thromres.2013.01.034.
41. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J., et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation.* 2016;133(9):859-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
42. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283.
43. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317.
44. Wiedenroth C.B., Ghofrani H.A., Adameit M.S.D., et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2018;8(3):2045894018783996. DOI:10.1177/2045894018783996.
45. Chazova I.E., Martynuk T.V. Clinical recommendations on the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (part 2). *Ter Arkhiv.* 2016;88(10):63-74 (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический Архив.* 2016;88(10):63-74]. DOI:10.17116/terarkh.201688663-73.

About the Authors:

Nadezhda A. Shostak – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy n.a. Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University

Alesya A. Klimenko – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy n.a. Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University

Natalya A. Demidova – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Faculty Therapy n.a. Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University

Maxim O. Anischenko – Student, Chair of Faculty Therapy n.a. Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Шостак Надежда Александровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Клименко Аlesia Александровна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Демидова Наталья Александровна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Анищенко Максим Олегович – студент, лечебный факультет, РНИМУ им. Н.И. Пирогова