

ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ПРОБЛЕМЫ РЕДКОГО И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко*, Н.А. Демидова

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

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) является редким жизнеугрожающим заболеванием с распространенностью 2 случая на 100000 населения. ХТЛГ – это хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся высокой степенью инвалидизации и высокой смертностью у лиц молодого и среднего возраста, часто имеющее в основе генетические и аутоиммунные тромбофилические нарушения. Приводится обоснование необходимости применения патогенетической терапии орфанными препаратами, позволяющими замедлить прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: редкие заболевания, орфанные препараты, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, илопрост, бозентан, силденафил.
Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):73–78

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and problems of rare and interdisciplinary disease

N.A. Shostak, A.A. Klimentko*, N.A. Demidova
Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitjanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare life-threatening disease with a prevalence of 2 cases per 100000 population. CTEPH is a chronic, progressive disease characterized by high disability and mortality rates in young and middle-aged people, often with underlying genetic and autoimmune thrombophilic disorders. The need for pathogenetic therapy with orphan drugs that can slow the progression of the disease is supported.

Key words: rare diseases, orphan drugs, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, iloprost, bosentan, sildenafil.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):73–78

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): aaklimenko@yandex.ru

Введение

В настоящее время все большее внимание медицинской общественности привлекается к проблеме редких заболеваний. С 2005 г. ежегодно проходит международная конференция, посвященная редким заболеваниям и орфанным препаратам, которая в 2013 г. состоялась в России в Санкт-Петербурге. Конференция ставит перед собой цель объединить заинтересованные стороны, разделяющие желание улучшить жизнь пациентов с редкими заболеваниями путем обмена информацией, новыми знаниями и исследованиями.

Хотя описано более 8 тыс различных редких заболеваний, единого международного определения для них не существует, также как и нет единого критерия отнесения заболеваний к этой группе. В США Акт о редких заболеваниях (Rare Disease Act) 2002 г. определяет редкие болезни как «болезни или состояния, затрагивающие менее 200000 людей в США» («any disease or condition that affects less than 200,000 persons in the United States»), или, примерно, 1 чел из 1500, а в Японии редкие болезни определяются как болезни, затрагивающие менее 50000 пациентов в Японии, или около 1 из 2500 [1].

Сведения об авторах:

Шостак Надежда Александровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета РНИМУ
Клименко Алеся Александровна – к.м.н., доцент той же кафедры

Демидова Наталья Александровна – ассистент той же кафедры

С января 2012 г. в силу вступил новый Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором впервые на государственном уровне введено понятие редких (орфанных) заболеваний. Определено, что в Российской Федерации под редким будет пониматься хроническое, прогрессирующее, жизнеугрожающее или инвалидизирующее заболевание с распространенностью 10 случаев на 100000 населения.

В основной перечень редких (орфанных) заболеваний с разработанным стандартом оказания помощи вошло 25 наименований наследственных патологий, среди которых – болезнь Гоше, фенилкетонурия, мукополисахаридозы, болезнь Фабри, муковисцидоз и другие. В том числе к этому списку отнесена и легочная артериальная (идиопатическая) гипертензия (ИЛАГ).

Определение и эпидемиология

Легочная гипертензия (ЛГ) – это состояние, характеризующееся постепенным повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ЛА), что приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности (ПЖСН) и смерти пациентов [2].

Согласно классификации, принятой на Четвертом Всемирном симпозиуме по ЛГ, проходившем в 2008 г. в Dana Point, США, выделяют 5 основных клинических типов ЛГ (табл. 1).

Среди различных вариантов ЛГ особое место занимает хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – патологическое состояние, вызванное

Таблица 1. Пересмотренная клиническая классификация ЛГ (Dana Point, 2008) [2]

1. Легочная артериальная гипертензия	1.1 Идиопатическая		
	1.2 Наследственная (связанная с генетическими мутациями)	1.2.1 Ген BMP2 (bone morphogenetic protein receptor, type 2) 1.2.2 Ген ALK1 (activin receptor-like kinase 1), эндоглина (в сочетании с наследственной геморрагической телеангиоэктазией или без таковой) 1.2.3 Неизвестный ген	
	1.3 Индуцированная лекарственными или токсическими воздействиями		
	1.4 Ассоциированная с:	1.4.1 Системными заболеваниями соединительной ткани 1.4.2 ВИЧ-инфекцией 1.4.3 Портальной гипертензией 1.4.4 Врожденными пороками сердца 1.4.5 Шистосоматозом 1.4.6 Хронической гемолитической анемией	
	1.5. Персистирующая ЛГ новорожденных		
	1' Легочная вено-окклюзивная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз		
	2. ЛГ при патологии левых отделов сердца	2.1 Связанная с систолической дисфункцией	
		2.2 Связанная с диастолической дисфункцией	
		2.3 Связанная с поражением клапанного аппарата	
	3. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксией	3.1 Хроническая обструктивная болезнь легких	
3.2 Интерстициальные заболевания легких			
3.3 Другие легочные заболевания с нарушениями функции внешнего дыхания по смешанному типу			
3.4 Обструктивное апноэ во сне			
3.5 Альвеолярная гиповентиляция			
3.6 Длительное пребывание в высокогорье			
3.7 Аномалии развития легких			
4. ЛГ, развившаяся вследствие хронических эмболических и/или тромботических заболеваний			
5. ЛГ с неизвестным и/или мультифакториальным механизмом развития	5.1 Гематологические нарушения: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия		
	5.2 Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, легочные васкулиты		
	5.3 Метаболические нарушения: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы		
	5.4 Другие заболевания: сдавление легочных вен (опухоль, фиброзирующий медиастинит), гемодиализ при хронической почечной недостаточности		

хронической окклюзией или стенозом легочного артериального русла после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [3]. Если больной не погибает от ТЭЛА, летальность при которой составляет 20-28%, и она занимает 3 место в структуре причин внезапной сердечно-сосудистой смерти, то у ряда больных постепенно развивается хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ). Но ХТЛГ развивается не у всех больных, перенесших эмболию ЛА. Об этом свидетельствуют и отечественные, и зарубежные данные. Прослеживая тромботический каскад, когда случается тромбоз глубоких вен нижних конечностей (распространенность до 200 случаев на 100000 населения), который осложняется ТЭЛА (распространенность 45-100 случаев на 100000 населения), ХТЛГ развивается лишь у 3 пациентов из 100, перенесших тромбоэмболию [3, 4].

ХТЛГ – это редкое заболевание, и его частота составляет примерно 2 случая на 100000 населения [5].

По частоте распространенности среди всех видов ЛГ ХТЛГ занимает последнее место [6].

С проблемой ХТЛГ сталкиваются специалисты многих направлений медицины: сосудистые хирурги, терапевты, кардиологи, пульмонологи. Пациенты, перенесшие ТЭЛА, редко наблюдаются у врачей постоянно и обращаются за медицинской помощью обычно уже в связи с декомпенсацией ПЖСН вследствие прогрессирующей ЛГ. В связи с поздней диагностикой заболевания лечение носит лишь симптоматический характер, а продолжительность жизни пациентов крайне низка. Двухлетняя выживаемость больных до применения эффективного лечения составляет 10% при повышении среднего давления в ЛА более 50 мм рт.ст. и 30% – при повышении среднего давления в ЛА более 30 мм рт. ст. [7]. В исследовании Lewczuk J. и соавт. из 53 пациентов с ХТЛГ, подтвержденной с помощью ангиографии, в течение 6 лет умерли 16 пациентов (32%), при этом среднее давление в ЛА составляло 51 ± 21 мм рт.ст.,

среднее давление в ЛА в группе пациентов, выживших после ТЭЛА, было около 30 мм рт.ст. (30 ± 15 мм рт.ст.) [8]. В случае персистирующей окклюзии легочного ствола и его главных ветвей продолжительность жизни больных не превышала 3-4 лет [9].

Этиология и патогенез

ХТЛГ чаще развивается после перенесенной субмассивной или массивной ТЭЛА. Однако в 40% случаев диагностированной ХТЛГ отсутствуют указания на ТЭЛА в анамнезе. К факторам риска развития ХТЛГ также относят наличие II-IV группы крови [11], рецидивирующий характер легочной эмболии и идиопатическую природу заболевания, молодой и средний возраст пациентов [12, 13].

Важную роль в процессе формирования ХТЛГ играют нарушения фибринолиза и гемостаза [14]. Важнейшими из наследственных факторов развития венозных тромбозов/тромбоэмболий считают генетически обусловленную резистентность V фактора свертывания к активированному протеину С вследствие мутации G1691A в гене V фактора (V Leiden), а также мутацию G20210A в гене протромбина, мутацию C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы [14-18]. Многими исследователями подчеркивается патогенетическое значение VIII фактора свертывания и фактора фон Виллебранда в развитии венозных тромбозов, тогда как ранее повышение показателей активности этих факторов рассматривали только как маркер эндотелиального повреждения артериальной стенки [19]. Параллельно исследованию генетических маркеров тромбофилии научный поиск в настоящее время направлен на уточнение вклада антифосфолипидного синдрома в развитие ХТЛГ [20-22].

При длительном течении ХТЛГ происходит ремоделирование как крупных, так и мелких ЛА [23]. Вследствие снижения перфузии и уменьшения сердечного выброса развивается артериальная гипоксемия, способствующая гипервязкости крови, повреждению эндотелиальных клеток, снижению продукции эндогенных релаксирующих факторов (простаглицлина, простагландина E2 и оксида азота), а также активации симпатoadреналовой системы, что приводит к дополнительному спазму легочных артериол [24]. При длительном течении ХТЛГ постепенно формируются анастомозы между бронхиальными и легочными артериями, плексиформные изменения сосудов, развивается микроваскулярная артериопатия и формируется выраженная прекапиллярная гипертензия малого круга кровообращения, аналогично ИЛАГ [25, 26].

Диагностика

Для окончательного установления диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациента с ХТЛГ

необходимо обследование больного в специализированном центре [10]. Алгоритм диагностики представлен в табл. 2.

У многих пациентов с ХТЛГ симптомы заболевания развиваются поздно, и пациенты поступают в клинику уже с признаками декомпенсации ПЖСН. Ранняя диагностика такого течения заболевания еще не разработана. Важно, что у многих больных с ХТЛГ в анамнезе нет указаний на перенесенную ТЭЛА, что затрудняет своевременную диагностику заболевания. Наиболее часто больные ХТЛГ предъявляют жалобы на одышку, слабость, головокружение, боли в грудной клетке, обмороки. Одышка является наиболее частым клиническим проявлением этого состояния. Причиной одышки служит легочно-сердечная недостаточность. При повышении систолического давления в легочной артерии (СДЛА) >75 мм рт. ст. пациентов может беспокоить кашель, провоцирующийся физической нагрузкой. У 25% больных появляется кровохарканье, связанное с разрывом бронхолегочных артериальных коллатералей при высокой ЛГ или с развитием инфарктной пневмонии. При тяжелой гипоксемии ($PaO_2 < 60$ мм рт.ст.) появляется цианоз кожных покровов. Боли в грудной клетке, локализующиеся за грудиной или в области сердца могут быть связаны как с недостаточным кровоснабжением гипертрофированного ПЖ, так и с изменениями плевры после перенесенных инфарктных пневмоний. Акцент II тона над ЛА является частым клиническим проявлением ЛГ любой этиологии. В случае развития выраженной гипертрофии миокарда ПЖ, когда увеличивается время изгнания крови из желудочка, появляется расщепление II тона над ЛА. При высокой ЛГ и прогрессирующей трикуспидальной регургитации наблюдается расширение и пульсация яремных вен. Тяжесть клинических проявлений при ХТЛГ зависит от объема поражения легочного сосудистого русла, степени нарушения газообмена, функционального состояния ПЖ до ТЭЛА.

Диагноз ХТЛГ основан на наличии прекапиллярной ЛГ (среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст., давление заклинивания в легочной артерии – ≤ 15 мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) >240 дин/с/см⁻⁵) у пациентов с множественными организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в эластичных легочных артериях (главные, долевы, сегментарные, субсегментарные). Однако наличие указаний в анамнезе на перенесенную ТЭЛА/ТГВ, выявленное повышение СДЛА более 35 мм рт.ст. с признаками дисфункции правых отделов сердца, обнаружение дефектов перфузии при отсутствии свежих тромбов в легочных артериях при вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких позволяют с высокой достоверностью диагностировать ХТЛГ.

Таблица 2. Алгоритм диагностики ХТЛГ

Этап диагностики	Методы диагностики
Подозрение на наличие ЛГ	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка симптомов ЛГ (одышка, слабость, головокружение, боли в грудной клетке, обмороки, кашель, кровохарканье) • Изучение анамнестических данных [есть ли указание на перенесенную ТЭЛА, тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Исключение других причин ЛГ – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), цирроза печени, системной склеродермии и др.] • Физикальное обследование больного (акроцианоз, пульсация шейных вен, периферические отеки, асцит, акцент и расщепление II тона над легочной артерией, шум трикуспидальной регургитации)
Установление диагноза ЛГ	<ul style="list-style-type: none"> • ЭКГ • Рентгенография органов грудной клетки • Трансторакальная ЭхоКГ с доплеровским исследованием (выявление повышения систолического давления в легочной артерии более 30 мм рт.ст., исключение врожденных/приобретенных пороков сердца, провести оценку размеров полостей сердца, систолической и диастолической функций сердца) • Исследование крови на ВИЧ, тиреотропный гормон, волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипинам и β_2-гликопротеину, антицентромерные и антипоизомеразные антитела (при подозрении на системную склеродермию), оценка показателей гемостаза и реологии крови
Окончательное установление класса ЛГ	<p>ХТЛГ диагностируется при последовательном выполнении 1 и 2 этапов диагностики и наличии данных:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ангиопульмонография/сцинтиграфия легких – имеются дефекты перфузии, отсутствуют свежие тромбы в легочных артериях • Ультразвуковая доплерография сосудов – в венах нижних конечностей могут выявляться посттромботические изменения • Спирометрия, оценка газов крови – отсутствие признаков ХОБЛ, других состояний, ассоциированных с хронической гипоксемией • Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки – отсутствие признаков интерстициального поражения легких
Определение степени тяжести и функционального класса ХТЛГ	<ul style="list-style-type: none"> • Функциональный класс (ФК) ЛГ по рекомендациям ВОЗ каждые 3-6 мес • Тест 6-мин ходьбы с оценкой одышки по шкале Борга каждые 3-6 мес • Гемодинамические показатели при катетеризации правых отделов сердца: систолическое и среднее давление в ЛА, давление заклинивания легочной артерии, сердечный индекс • Плазменные уровни BNP/Nt proBNP

Лечение ХТЛГ

Всем больным ХТЛГ рекомендован пожизненный прием антикоагулянтов (если назначается варфарин, то контроль МНО – на уровне 2,0-3,0). ХТЛГ является одной из немногих форм ЛГ, которую можно было бы эффективно лечить с помощью легочной тромбэндартерэктомии (ТЭЭ), вопрос о проведении которой должен решаться в максимально короткий срок после постановки диагноза [27].

После легочной ТЭЭ у большинства пациентов отмечается значимое улучшение переносимости физической нагрузки, показателей гемодинамики [28], увеличивается пиковое насыщение кислородом, которое поддерживается в последующие 1-2 года после операции [29], снижается уровень мозгового натрийуретического пептида, являющегося маркером дисфункции ПЖ [30], и уровень эндотелина-1, ассоциирующийся с клинической и гемодинамической тяжестью ХТЛГ до операции, и персистирующей ЛГ после ТЭЭ [31].

Показаниями к ТЭЭ служит наличие организованных

тромбов в главных, долевыми и/или проксимальном отделах сегментарных ЛА, ЛСС более 300 дин/с/см⁻⁵, ухудшение гемодинамических параметров, пропорциональное нарушению перфузии ЛА, отсутствие значимых сопутствующих заболеваний [31, 32]. У большинства пациентов, которым выполняется легочная ТЭЭ, одышка соответствует III-IV ФК по NYHA, а среднее ЛСС составляет 800-1000 дин/с/см⁻⁵ [33]. Однако оперативное лечение выполняется и пациентам со II ФК и ЛСС, близком к нормальным цифрам, в случае его значимого повышения при нагрузке [32].

Основными причинами смертности после ТЭЭ является реперфузионный отек легких и резидуальная ЛГ. Резидуальная ЛГ, сохраняющаяся приблизительно у 10% пациентов после ТЭЭ, связана с легочной артериопатией мелких мышечных ЛА и артериол, дистальнее обструкции эластических ЛА [28, 34].

Благодаря внедрению новых методов хирургической техники в последние годы внутрибольничная летальность в специализированных центрах составляет менее 5%

[35]. По данным Madani M.M. et al. легочная ТЭЭ позволила значительно улучшить гемодинамические показатели даже у пациентов с дистальным сегментарным уровнем поражения ЛА и снизить уровень смертности до 2,2% [36]. 5-летняя выживаемость больных ХТЛГ также увеличилась, и составляет более 90% [37, 38].

Но следует заметить, что это – данные по специализированным хирургическим центрам, а значит, число выполняемых операций ТЭЭ в год таким центром составляет не менее 20, с уровнем смертности <10%. В России подобного на сегодняшний день пока нет, что резко ограничивает возможности данного метода лечения среди российских пациентов.

Важно отметить и тот факт, что в 20-40% случаев ХТЛГ признается неоперабельной [28, 39]. Хирургическое лечение невозможно в случае наличия у пациента значимых сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких или тяжелая дисфункция левого желудочка), при поражении микроциркуляторного русла или повышении ЛСС более 1200 дин/с/см⁻⁵ [38, 39].

Возможности медикаментозной терапии ХТЛГ орфанными препаратами

В связи с поражением дистального русла ЛА, а также из-за наличия сопутствующих заболеваний от 40 до 50% пациентов ХТЛГ, по данным зарубежных авторов, лечатся только медикаментозно [38, 39].

Учитывая схожие изменения в дистальных ЛА у больных ХТЛГ и ИЛАГ, а также некоторые общие механизмы патогенеза этих патологических состояний, у больных ХТЛГ начинают применяться группы препаратов, использующиеся для лечения ИЛАГ: антагонисты рецепторов эндотелина-1, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и простаноиды [40-45]. Пока исследования этих препаратов при ХТЛГ немногочисленны, большинство исследований не были рандомизированными, не контролировались плацебо и включали в себя небольшое количество пациентов с неоперабельной или резидуальной ЛГ. В исследовании BENEFIT (Bosentan Effects in Inoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension), включавшем 157 пациентов ХТЛГ, было показано, что у пациентов, принимавших бозентан (неселективный антагонист рецепторов эндотелина-1) в течение 4 мес, по сравнению с группой плацебо отмечалось улучшение гемодинамических показателей (снижалось ЛСС, увеличивался сердечный индекс (СИ)). Также на фоне терапии бозентаном отмечалось снижение уровня BNP, что, возможно, было связано с уменьшением нагрузки на ПЖ [40]. Антагонисты рецепторов эндотелина-1, блокируя рецепторы на поверхности гладкомышечных клеток, способствуют вазодилатации, уменьшению пролиферации гладкомышечных клеток. Клинические исследования проходят но-

вые селективные антагонисты рецепторов эндотелина-1: ситаксентан, амбризентан и другие. В России бозентан зарегистрирован только для лечения ЛАГ.

Простациклин, синтезирующийся преимущественно эндотелиальными клетками, является мощным эндогенным вазодилататором. Синтетические аналоги простациклина (эпопростенол, илопрост) исследованы и применяются для лечения ЛАГ. Были показаны их антиагрегационные, цитопротективные и антипролиферативные свойства. Отмечены так же позитивные изменения гемодинамики, прямое инотропное действие на сердце. Накапливается опыт применения илопроста при ХТЛГ.

Результаты применения стабильного аналога простациклина илопроста продемонстрированы в исследовании Krug S. и соавт. на небольшой популяции пациентов ХТЛГ (20 чел): показатели центральной гемодинамики до и через 20 мин после вдыхания 5 мг илопроста через небулайзер достоверно улучшались [44]. В другом исследовании, включавшем 10 больных, илопрост, вводимый непосредственно перед операцией в дозе 33 мкг не влиял на центральную гемодинамику, однако при ингаляции препарата после операции среднее давление в ЛА и ЛСС значительно снижалось [45]. Ингаляционный илопрост разрешен к применению во многих странах мира с целью лечения ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани и неоперабельной ХТЛГ III-IV ФК.

С июня 2010 г. препарат разрешен к применению в РФ. Каждый сеанс ингаляционной терапии начинают с применения илопроста в дозе 2,5 мкг, доставляемого через мундштук небулайзера [46]. Доза илопроста может быть увеличена до 5 мкг, в соответствии с индивидуальной потребностью и переносимостью. Ингаляции следует проводить от 6 до 9 р/д в течение 4-10 мин, в соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата. Чтобы минимизировать случайное воздействие препарата, рекомендуется использовать илопрост в небулайзерах, снабженных фильтром или ингаляционно-пусковой системой, а также хорошо проветривать помещение. Следует внимательно наблюдать за пациентами с низким системным артериальным давлением во избежание усугубления гипотензии.

Специфическая медикаментозная терапия часто используется как мост перед легочной ТЭЭ, особенно в европейских странах [47]. Так, в специализированных центрах Германии и Швейцарии 82% пациентов получали или монотерапию (70% больных) или комбинированную терапию (12% больных), включающую простаноиды (чаще ингаляционный илопрост), антагонисты рецепторов эндотелина-1 и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 [58].

Заключение

Таким образом, ХТЛГ является заболеванием, характеризующимся редкой популяционной встречаемостью, в основном – у лиц молодого и среднего возраста, у 2/3 пациентов обусловленное наследственными генетическими нарушениями факторов тромбообразования, а также жизнеугрожающим, хроническим прогрессирующим состоянием, для которого существует патогенетическое лечение орфанными препа-

ратами, и которое без этого лечения приводит к ранней инвалидизации и смерти больных. С учетом критериев понятия редких заболеваний на сегодняшний день возникла необходимость рассмотрения вопроса о включении ХТЛГ в российский перечень редких заболеваний и создания российского регистра больных ХТЛГ.

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

Литература

- European Commission Communication on Rare Diseases. EC Regulation on Orphan Medicinal Products. Available from: http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm. Accessed by 16.02.2014.
- McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B., et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(17):1573-619.
- Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology* 2010, 2 (4):1-37. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология* 2010;2(4):1-37).
- Lang I.M., Klepetko W. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(2):120-125.
- UK National Specialised Commissioning Team. Service Specification 2011/2012.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 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 of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
- Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Perovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81(2):151-8.
- Lewczuk J., Piszko P., Jagas J. et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119(3):818-23.
- Dixon J.E., King M.A. Images in clinical medicine. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2001;344(9):644.
- Torbicki A. Pulmonary thromboembolic disease. Clinical management of acute and chronic disease. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(7):832-849.
- Lang I.M., Simonneau G., Pepke-Zaba J.W. et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013;110(1):83-91.
- 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.
- Fedullo P.F., Kerr K.M., Kim N.H., Auger W.R. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(12):1605-13.
- Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23(4):637-48.
- Simpson E.L., Stevenson M.D., Rawdin A., Papaioannou D. Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism: systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment* 2009;13(2):iii, ix-x, 1-91.
- Martinelli I., Bucciarelli P., Margaglione M. et al. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol* 2000;111:1223-9.
- Lang I., Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:568-70.
- Klimenko AA, Shostak NA, Demidova NA, 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; (3): 258-64. Russian (Клименко А.А., Шостак Н.А., Демидова Н.А. и соавт. Ремоделирование правых отделов сердца и уровень мозгового натрийуретического пептида при хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии: сравнительное одномоментное наблюдательное исследование. Рациональная фармакотерапия в Кардиологии 2013;(3):258-64).
- Egermayer P., Peacock A.J. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000;15:440-8.
- Wong C.L., Szydio R., Gibbs S., Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21(3): 201-6.
- Wolf M., Boyer-Neumann C., Parent F. et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;15:395-9.
- Shostak NA, Kiriienko A.I., Avdonin P.V., et al. Antiphospholipid syndrome in the structure of hemogenous thrombophilia in young and middle-aged with venous thrombosis. *Therapeutic Archive* 2005; (5) :52-6. Russian (Шостак Н.А., Кириенко А.И., Авдонин П.В. и соавт. Антифосфолипидный синдром в структуре гематогенной тромбофилии у пациентов молодого и среднего возраста с венозными тромбозами. Терапевтический Архив 2005;(5):52-6).
- Arnoni R.T., Jatene F.B., Bernardo W.M. et al. Medial hypertrophy in patients with pulmonary embolism: anatomopathological study. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(6):660-6.
- Savelyev V.S., editor. *Phlebology: A Guide for Physicians*. Moscow: Meditsina; 2001. Russian (Савельев В.С., редактор. *Флебология: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2001).
- Hoeper M.M., Mayer E., Simonneau G., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113(16):2011-20.
- Berger G., Azzam Z.S., Hardak E. et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: can we be certain? *Isr Med Assoc J* 2011;13(2):106-10.
- Wijesuriya S., Chandratreya L., Medford A.R. Chronic Pulmonary Emboli and Radiologic Mimics on CT Pulmonary Angiography: A Diagnostic Challenge. *Chest* 2013;143(5):1460-71.
- Keogh A.M., Mayer E., Benza R.L. et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(Suppl. 1):S67-S77.
- Matsuda H., Ogino H., Minatoya K. et al. Long-term recovery of exercise ability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006;82(4):1338-43.
- Surie S., Reesink H.J., van der Plas M.N. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biomarker for haemodynamic outcome and mortality following pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15(6):973-8.
- Rahnavardi M., Yan T.D., Cao C. et al. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17(5):435-45.
- Mayer E. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2006;136:491-7.
- Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
- Auger W.R., Kim N.H., Trow T.K. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2010;31(4):741-58.
- Jenkins D.P., Madani M., Mayer E. et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(3):735-42.
- Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94(1):97-103.
- Freed D.H., Thomson B.M., Berman M. et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(2):383-7.
- Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S. et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1122-7.
- Thistlethwaite P.A., Kaneko K., Madani M.M. et al. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;14:274-82.
- Jais X., D'Armini A.M., Jansa P., et al.; Bosentan Effects in Inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in Inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127-34.
- Hughes R.J., Jais X., Bomderman D. et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006;28:138-43.
- Suntharalingam J., Treacy C.M., Doughty N.J. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008;134:229-36.
- Reichenberger F., Voswinckel R., Enke B. et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922-7.
- Krug S., Hammerschmidt S., Pankau H. et al. Acute improved hemodynamics following inhaled iloprost in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2008;76:154-9.
- Kramm T., Eberle B., Krummenauer F. et al. Inhaled iloprost in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: effects before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2003;76(3):711-8.
- Instructions for medical use of the drug Ventavis. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg.aspx?idReg=9885&t=grlsView>. Accessed by 16.02.2014. Russian (Инструкция по медицинскому применению препарата Вентавис. Доступна на: <http://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg.aspx?idReg=9885&t=grlsView>).
- Reesink H.J., Surie S., Kloek J.J. et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:85-91.
- Mayer E. Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010;19(115):64-7.

Поступила: 12.02.2014

Принята в печать: 13.02.2014