

Симакова М. А., Злобина И. С., Березина А. В., Марукян Н. В.,
Осадчий А. М., Зугуров И. Х., Гордеев М. Л., Моисеева О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Место кардиопульмонального нагрузочного тестирования в оценке эффективности лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Цель	Определение возможностей кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) как объективного неинвазивного метода оценки эффективности лечения больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ).
Материал и методы	В исследование включены 37 пациентов с ХТЭЛГ: 24 мужчины (средний возраст 53 ± 15 лет) и 13 женщин (средний возраст $58 \pm 8,5$ года). Верификацию диагноза и оценку операбельности осуществляли согласно клиническим рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) Европейского общества кардиологов от 2015 г. Хирургическое лечение применялось у 65% ($n=24$) пациентов с ХТЭЛГ: группа с выполненной легочной тромб-эндартерэктомией составила 35% ($n=13$), группа с выполненной баллонной ангиопластикой легочной артерии – 30% ($n=11$); консервативная тактика применялась у 27% ($n=10$) пациентов.
Результаты	Установлены достоверные связи исходных данных КПНТ и показателей катетеризации правых камер сердца (КПКС): насыщение кислородом смешанной венозной крови (SvO_2) демонстрировало статистически значимую положительную корреляцию с $V'O_{2peak}$ ($r=0,640$; $p<0,05$), $V'O_2$ /частота сердечных сокращений – ЧСС ($r=0,557$; $p<0,001$), $PETCO_{2peak}$ ($r=0,598$; $p<0,05$) и $V'E/V'CO_2$ ($r=0,587$; $p<0,001$); сердечный выброс (СВ) – с $V'O_2/ЧСС$ ($r=0,555$, $p<0,001$), с $PETCO_{2peak}$ ($r=-0,476$; $p<0,05$) и $r=0,555$, $p<0,001$ для $V'E/V'CO_2$. В динамике уровень физической работоспособности ($V'O_{2peak}$) увеличился только у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению ХТЭЛГ. При этом важно сохранение достоверных связей ряда показателей КПНТ и КПКС: SvO_2 с $V'O_{2peak}$ ($r=0,743$; $p<0,05$), с $V'O_2/ЧСС$ ($r=0,627$; $p<0,001$), с $PETCO_{2peak}$ ($r=0,538$; $p<0,05$) и с $V'E/V'CO_2$ ($r=0,597$; $p<0,001$); для $V'O_2/ЧСС$, $PETCO_{2peak}$ и $V'E/V'CO_2$ показаны достоверные корреляции с величиной СВ: $r=0,645$, $p<0,001$; $r=-0,516$, $p<0,001$ и $r=0,555$, $p<0,001$, соответственно.
Заключение	КПНТ целесообразно использовать как неинвазивный инструмент оценки эффективности лечения пациентов с ХТЭЛГ, особенно в отсутствие эхокардиографических признаков резидуальной ЛГ.
Ключевые слова	Легочная гипертензия; хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; легочная тромб-эндартерэктомия; баллонная ангиопластика легочной артерии; кардиопульмональное нагрузочное тестирование
Для цитирования	Simakova M.A., Zlobina I.S., Berezina A.V., Marykian N.V., Osadchii A.M., Zugurov I.K. et al. Cardiopulmonary exercise testing for treatment effect assessment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(4):44–54. [Russian: Симакова М.А., Злобина И.С., Березина А.В., Марукян Н.В., Осадчий А.М., Зугуров И.Х. и др. Место кардиопульмонального нагрузочного тестирования в оценке эффективности лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. <i>Кардиология</i> . 2022;62(4):44–54]
Автор для переписки	Симакова Мария Александровна. E-mail: maria.simakova@gmail.com

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – один из вариантов прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ), для которой характерно повышение среднего давления в легочной артерии (ЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в сочетании с давлением заклинивания ЛА ≤ 15 мм рт. ст. и легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) >3 ед. Вуда. Согласно современной классификации, ХТЭЛГ выделена в отдельную группу ЛГ (группа IV) с учетом особенностей патогенеза и возможности хирургического лечения, в отличие от большинства

других вариантов прекапиллярной ЛГ [1, 2]. ХТЭЛГ является не только редким осложнением острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), но и наиболее неблагоприятным в отношении прогноза для жизни больного вариантом посттромбоэмболического синдрома. Так, по данным разных авторов, частота формирования ХТЭЛГ у пациентов с верифицированным эпизодом ТЭЛА колеблется от 0,57 до 8,8%, в среднем составляя 3,4% [3–6]. С учетом неблагоприятного прогноза заболевания и поражения преимущественно работоспособного населения (средний возраст пациентов на мо-

мент верификации диагноза составляет от 46 до 49 лет), развитие данной патологии сопряжено с тяжелыми социальными и экономическими последствиями [7, 8]. Сложность ранней диагностики ХТЭЛГ связана с недостаточным внедрением в практику алгоритма наблюдения пациентов после ТЭЛА, низкой настороженностью врачебного сообщества в отношении возможности развития данного заболевания и частым отсутствием временной связи клинических проявлений ХТЭЛГ с перенесенным тромбозом ЛА [9].

Наиболее эффективным методом лечения больных ХТЭЛГ остается тромбэндоартерэктомия (ТЭЭ) из ЛА в условиях искусственного кровообращения и полной остановки кровообращения. Благодаря оптимизации техники операции и протокола послеоперационного ведения в ведущих мировых экспертных центрах по лечению ХТЭЛГ, трехлетняя выживаемость больных этой категории достигает 90% [10]. Однако по данным самого крупного Британского регистра, у 51% пациентов, перенесших ТЭЭ, регистрируется резидуальная ЛГ. Следует отметить, что среднее давление в ЛА более 38 мм рт.ст. положительно коррелирует с низкой отдаленной выживаемостью прооперированных пациентов [11]. Относительно новым методом хирургического лечения пациентов с ХТЭЛГ, широко внедряемым в клиническую практику, является транскатетерная баллонная ангиопластика (БАП) ЛА, наиболее успешно применяемая при окклюзионном поражении на уровне сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА [12–14]. Важным аспектом лечения пациентов с ХТЭЛГ с учетом прекапиллярного характера ЛГ и формирования периферической васкулопатии является назначение специфических вазодилататоров малого круга кровообращения (МКК), терапия которыми может быть оправдана у пациентов, признанных неоперабельными, а также у пациентов с резидуальной или рецидивирующей после ТЭЭ ЛГ [15].

Эффективность лечения пациентов с ХТЭЛГ с целью выбора дальнейшей тактики лечения оценивается через 3–6 мес посредством изучения клинического, функционального статуса больного и гемодинамических показателей МКК, фиксируемых в ходе выполнения катетеризации правых камер сердца (КПКС) и позволяющих констатировать наличие резидуальной ЛГ. Проведение КПКС как инвазивного вмешательства после хирургического лечения ХТЭЛГ требует госпитализации пациента и имеет определенные ограничения: экономические затраты, целесообразность выполнения в случае низкой вероятности резидуальной ЛГ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Кроме того, КПКС не позволяет оценить резервные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем пациента, увеличение и/или уменьшение

которых служит наиболее объективным показателем эффективности лечения. С этой точки зрения, кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) может рассматриваться в качестве единственного неинвазивного метода, позволяющего объективно оценить динамику резервных возможностей и функционального состояния сердечно-сосудистой и легочной систем у больных этой категории на фоне лечения.

Цель

Определение возможностей КПНТ как объективного неинвазивного метода оценки эффективности лечения больных ХТЭЛГ с помощью различных методов.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 37 пациентов с ХТЭЛГ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в 2017–2020 гг.: 24 мужчины (средний возраст 53 ± 15 лет) и 13 женщин (средний возраст $58 \pm 8,50$ года). В исследование включали пациентов с диагнозом ХТЭЛГ, верифицированным согласно клиническим рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с ЛГ Европейского общества кардиологов от 2015 г. [2]. Критерием исключения был возраст моложе 18 лет. Оценку операбельности пациента и выбор метода лечения осуществляла мультидисциплинарная команда с обязательным участием кардиолога, кардиохирурга, интервенционного хирурга и рентгенолога. Всеми пациентами до включения в исследование подписано информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 г. с дополнениями 2000 г. Исследование является фрагментом инициативной научно-исследовательской работы «Разработка системы стратификации риска развития и течения разных вариантов посттромбоэмболического синдрома», одобренной этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол №12–20 от 21.12.2020).

Срок наблюдения пациентов составил от 1 до 3 лет.

ЭхоКГ выполняли на аппарате VIVID 7 Demension, оценку правых камер сердца проводили в соответствии с рекомендациями по ЭхоКГ от 2015 г. [16]. Гемодинамику оценивали в ходе КПКС с использованием термодилатационного баллонного катетера 7F Свана–Ганца путем измерения среднего давления в правом предсердии, систолического, диастолического и среднего давления в ЛА; давления заклинивания легочных капилляров и сердечного выброса (СВ). ЛСС, ударный объем (УО) и сердечный индекс рассчитывали по стандартным формулам.

Всем пациентам выполняли комплексное исследование функции внешнего дыхания (спирометрия и бодиплетизмография) с определением стандартных и динамических показателей вентиляции и статических объемов легких на аппарате VIASYS Healthcare Hoehberg. Диффузионную способность легких оценивали с помощью двуокиси углерода методом одиночного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией на уровень гемоглобина.

Уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического предшественника пептида (NT-proBNP) определяли в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом с помощью стандартного набора Elecsys.

Для оценки физической работоспособности выполнялся тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) согласно рекомендациям Американского торакального общества [17].

КПНТ проводили на велоэргометре с одновременной оценкой газообмена. Для газоанализа использовали метод breath-by-breath (анализ каждого дыхательного цикла в режиме реального времени) с помощью системы Oхусон Pro. Пациенты выполняли симптом-лимитированную, непрерывно-возрастающую физическую нагрузку – ФН (RAMP-протокол) на велоэргометре с увеличением нагрузки на 10 Вт/мин. Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), определение насыщения кислородом крови (SpO_2) с помощью пульсоксиметра проводили непрерывно в течение всего теста, уровень артериального давления (АД) измеряли каждые 2 мин. Субъективные ощущения пациента оценивали по 10-балльной шкале Борга. Критериями прекращения ФН были следующие параметры: достижение максимально возможной для индивидуума ФН или появление симптомов, лимитирующих ее выполнение, таких как выраженная усталость, одышка, пресинкопальные состояния, нарушения ритма сердца, ишемические изменения на ЭКГ, боли за грудиной, снижение АД. Ответ сердечно-сосудистой и легочной систем на ФН оценивали по совокупности следующих показателей теста: пиковому потреблению кислорода ($V'O_{2peak}$), уровню анаэробного порога ($V'O_2$ на АП), приросту частоты сердечных сокращений – ЧСС ($ЧСС/V'O_2$) во время ФН, кислородному пульсу ($V'O_2/ЧСС$), который является индексом УО, парциальному давлению углекислого газа в конце выдоха ($PETCO_{2peak}$), вентиляторному эквиваленту CO_2 ($V'E/V'CO_2$) – интегральному показателю, отражающему эффективность минутной вентиляции, приросту потребления кислорода на выполненную работу ($\Delta V'O_2/\Delta W$), насыщению кислородом крови, уровню АД на пике ФН. Значение $V'O_{2peak} \geq 85\%$ от должного значения (%Δ) и уровень анаэробного порога ($V'O_2$ на АП), соответствующий 40–60% от $V'O_{2peak}$, считали нормальными.

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы SPSS Statistics 23.0. Результаты представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль] для количественных показателей или абсолютных и относительных частот для категориальных показателей – n (%). Для сравнения количественных данных двух независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения категориальных показателей применяли критерий хи-квадрат и точный двусторонний тест Фишера. Выявление попарных статистических связей проводилось с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты

Хирургическое лечение применялось у 65% (n=24) пациентов с ХТЭЛГ, при этом группа с выполненной легочной ТЭЭ (1-я группа) составила 35% (n=13), группа с БАП ЛА (2-я группа) – 30% (n=11). Эффективность хирургического лечения оценивалась через 3–12 мес после выполнения операции. Консервативная тактика (3-я группа) использовалась у 13 (35%) больных, 3 из которых самостоятельно отказались от предложенного хирургического вмешательства, относясь к категории потенциально операбельных больных. Таким образом, группа неоперабельных больных (с учетом морфологического типа поражения ЛА или коморбидного статуса) составила только 27% (n=10). У пациентов этой категории динамическая оценка эффективности медикаментозной терапии осуществлялась через 12 мес. Всем пациентам исходно выполняли КПНТ, у 46% (n=17) больных с учетом сроков оперативного вмешательства данное исследование выполнено в динамике. Следует отметить, что пациенты с IV функциональным классом (ФК) ХТЭЛГ не включались в данное исследование по причине невозможности выполнения нагрузочного теста до оперативного лечения.

Клиническая характеристика включенных в наблюдательное исследование пациентов представлена в табл. 1. Исходно пациенты, отобранные для разных видов хирургического лечения, как между собой, так и при сравнении с группой консервативной тактики не различались по функциональному статусу и показателям гемодинамики (см. табл. 1). Следует отметить, что 75% (n=26) пациентов на момент оценки операбельности имели III ФК ХТЭЛГ, что свидетельствует о тяжести их состояния и актуализирует существующую проблему ранней диагностики ХТЭЛГ. При анализе показателей КПНТ во всех группах выявлено значительное снижение резервных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, характеризующееся снижением пикового потребления кислорода ($V'O_{2peak}$) и высоким вентиляторным эквива-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Показатель	1-я группа (ТЭЭ; n=13)	2-я группа (БАП ЛА; n=11)	3-я группа (консервативная тактика; n=13)	P
Возраст, годы	53 [38; 64]	54 [45; 64]	58 [53; 71]	0,321
Женский пол, %	15	38	55	0,180
I/II/III ФК, абс.	0/6/7	0/5/6	0/4/9	0,085
дистанция в Т6МХ, м	346 [236; 434]	408 [380; 455]	380 [275; 401]	0,120
NT-proBNP, пг/мл	1234 [305; 2238]	511 [283; 2666]	1671 [567; 2041]	0,435
DLco, %Д	68 [55; 86]	67 [52; 79]	66 [61; 78]	0,351
Данные кардиопульмонального нагрузочного тестирования				
V'O _{2peak} , мл/мин/кг	13,6 [12,5; 20,7]	14,0 [11,1; 15,3]	13,7 [11,6; 17,3]	0,384
SpO ₂ , % (N >95%)	87 [83; 91]	93 [92; 94]	92 [87; 95]	p ₁₋₃ =0,014 p ₁₋₂ =0,052 p _{2,3} =0,678
V'O ₂ /ЧСС, мл/уд	9,6 [6,5; 12,7]	7,5 [4,8; 10,1]	6,9 [6,1; 9,6]	0,217
PETCO _{2peak} , мм рт. ст. (N 2–5 мм рт. ст.)	2,7 [1,9; 3,5]	2,6 [2,4; 3,2]	2,4 [2,1; 3,1]	0,951
V'E/V'CO _{2peak} (N 32–34)	52,3 [41,1; 70,0]	56,8 [45,4; 60,4]	55,6 [48,1; 71,2]	0,865
ЧСС/VO _{2slope} , уд/мл/кг (N 4–6 уд/мл/кг)	10,2 [7,0; 11,6]	10,9 [9,2; 12,9]	9,3 [7,7; 12,8]	0,530
V'O _{2peak} АП, мл/мин/кг	10,9 [7,7; 14,5]	10,9 [9,9; 13,2]	12,8 [11,4; 14,9]	0,849
ΔV'O ₂ /ΔW (N 8,5–11 мл/мин/Вт)	9,2 [7,4; 10,5]	9,7 [7,5; 11,3]	9,0 [7,3; 10,7]	0,868
Эхокардиографические данные				
Площадь ПП, см ²	28 [22; 35]	25 [22; 38]	31 [26; 37]	0,321
ПЖ, парастернальный размер, мм	36 [33; 41]	36 [33; 43]	38 [36; 48]	0,671
ПЖ, базальный размер, мм	50 [42; 62]	47 [44; 57]	42 [44; 59]	0,851
ПЖ:ЛЖ	1,3 [1,2; 1,5]	1,3 [1,2; 1,4]	1,2 [1,20; 1,53]	0,652
TAPSE, мм	16 [12; 17]	16 [13; 18]	17 [14; 19]	0,123
Расчетное систолическое ДЛА, мм рт. ст.	65 [41; 73]	57 [37; 67]	55 [40; 66]	0,423
Данные катетеризации правых камер сердца				
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	54 [45; 67]	58 [50; 63]	51 [44; 57]	0,652
ЦВД, мм рт. ст.	14 [12; 15]	12 [7,20]	11 [5; 17]	0,543
СВ, л/мин	4,5 [3,7; 5,7]	3,5 [2,8; 4,5]	3,71 [2,9; 4,4]	p ₁₋₂ =0,021
СИ	2,2 [1,7; 2,6]	1,8 [1,6; 2,2]	2,0 [3,0; 4,3]	0,861
ЛСС, дин·с/см ⁻⁵	800 [510; 854]	1160 [850; 1324]	918 [696; 1105]	p ₁₋₂ =0,037
SvO ₂ , %	63 [55; 66]	60 [55; 66]	59 [53; 65]	0,117

Данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль], если не указано иное. ТЭЭ – тромбэндартерэктомия; БАП ЛА – баллонная ангиопластика легочной артерии; ФК – функциональный класс; Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида; ЧСС – частота сердечных сокращений; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ:ЛЖ – отношение базальных размеров правого и левого желудочков; TAPSE – амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; ДЛА – давление в легочной артерии; ЦВД – центральное венозное давление; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; SvO₂ – насыщение кислородом смешанной венозной крови.

лентом по углекислому газу (V'E/V'CO_{2peak}) на пике ФН. У пациентов, отобранных для выполнения легочной ТЭЭ, достоверно ниже была SpO₂ на пике нагрузки по сравнению с таковой у больных, отобранных для БАП ЛА: 87 [83; 91] и 93 [92; 94] % соответственно; p=0,014. При этом такой показатель гемодинамики МКК, как ЛСС, в большей степени характеризующий состояние сердечно-сосудистой системы, у пациентов с «проксимальным» типом поражения (1-я группа) был ниже, чем у пациентов с «дистальным» типом поражения (2-я группа; p=0,037). Это, вероятно, объясняется особенностями отбора пациентов в нашем центре, когда ЛСС более 1200 дин·с/см⁻⁵ расценивается как относительное противопоказание к легочной

ТЭЭ с учетом высокого риска развития периоперационных осложнений: резидуальной ЛГ в послеоперационном периоде и реперфузионного поражения легких и/или рефрактерной к терапии правожелудочковой недостаточности.

При анализе исходных данных КПНТ и инвазивной оценки гемодинамики МКК установлены статистически значимые связи ряда показателей. Так, SvO₂ демонстрировало положительную корреляцию с V'O_{2peak} (r=0,640; p<0,05), V'O₂/ЧСС (r=0,557; p<0,001), PETCO_{2peak} (r=0,598; p<0,05) и V'E/V'CO₂ (r=0,587; p<0,001). Для таких показателей КПНТ, как V'O₂/ЧСС, PETCO_{2peak} и V'E/V'CO₂ установлены статистически значимые корреляции с таким важным прогностическим

Таблица 2. Клинико-инструментальные данные пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после лечения

Показатель	1-я группа (ТЭЭ; n=13)	2-я группа (БАП ЛА; n=11)	3-я группа (консервативная тактика; n=13)	P
I/II/III/IV ФК, абс.	7/4/0/0	7/4/0/0	0/4/6/3	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$
Расстояние, пройденное в Т6МХ, м	497 [470; 561]	513 [503; 547]	393 [291; 461]	$p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,003$
NT-proBNP, пг/мл	147 [102; 254]	68 [45; 234]	1232 [326; 4308]	$p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,047$ $p_{1-2}=0,201$
Эхокардиографические данные				
Площадь ПП, см ²	19 [18; 22]	22 [17; 24]	30 [24; 36]	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
ПЖ, парастеральный размер, мм	32 [30; 37]	34 [33; 35]	41 [36; 45]	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
ПЖ, базальный размер, мм	41 [38; 45]	43 [38; 43]	51 [43; 59]	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
ПЖ:ЛЖ	1,0 [0,9; 1,1]	0,9 [0,8; 1,0]	1,3 [1,1; 1,3]	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
TAPSE, мм	20 [17; 22]	19 [18; 23]	14 [14; 16]	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Данные катетеризации правых камер сердца				
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	25 [24; 27]	35 [30; 40]	52 [43; 66]	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,010$
ЦВД, мм рт. ст.	10 [6; 12]	11 [8; 12]	10 [7; 18]	0,452
СВ, л/мин	5,2 [4,5; 6,1]	5,8 [4,6; 6,3]	4,4 [3,6; 5,6]	$p_{1-2}=0,106$
СИ	2,5 [2,4; 3,0]	2,8 [2,6; 3,7]	2,3 [1,9; 2,4]	$p_{1-2}=0,179$ $p_{1-3}=0,223$ $p_{2-3}=0,017$
ЛСС, дин·с/см ⁻⁵	245 [160; 290]	276 [240; 512]	1048 [712; 1754]	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,051$
SvO ₂ , %	70 [64; 71]	74 [69; 76]	62 [58; 64]	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,047$

Данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль], медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль], если не указано иное. ТЭЭ – тромбэндартерэктомия; БАП ЛА – баллонная ангиопластика легочной артерии; ФК – функциональный класс; Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ:ЛЖ – отношение базальных размеров правого и левого желудочков; TAPSE – амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; ДЛА – давление в легочной артерии; ЦВД – центральное венозное давление; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; SvO₂ – насыщение кислородом смешанной венозной крови.

параметром, как СВ: $r=0,555$; $p<0,001$ для $V'O_2/ЧСС$, $r=-0,476$; $p<0,05$ для $РЕТСО_{2peak}$ и $r=0,555$; $p<0,001$ для $V'E/V'CO_2$. В то же время получена отрицательная корреляция между $V'O_2/ЧСС$ и уровнем ЛСС ($r=-0,501$; $p<0,05$).

У большинства обследованных пациентов медикаментозная терапия включала диуретики (30%) и специфическую терапию легочной гипертензии (73%), которая в группе хирургического лечения назначалась только больным с ХТЭЛГ III–IV ФК. При этом у 30% пациентов использовалась комбинированная, не предусмотренная инструкцией к назначению препарата (off-label), специфическая терапия ЛГ, что дополнительно указывает на тяжесть исходного состояния больных.

В табл. 2 представлена динамика клинико-инструментальных данных в соответствии с видом лечения. Группы с выполненной ТЭЭ наравне с группой БАП ЛА демонстрировали более высокую эффективность по сравнению с консервативной стратегией лечения. Так, в 1-й и 2-й группах после хирургического лечения отсутствовали пациенты с III ФК ХТЭЛГ, тогда как в 3-й группе они составляли 46%; кроме того, появились 3 пациента с IV ФК ($\chi^2=8,75$; $p=0,001$). О значительном улучшении функционального статуса прооперированных больных свидетельствуют результаты Т6МХ: +151 м в группе ТЭЭ и +105 м в группе БАП ЛА по сравнению с +13 м в группе медикаментозной терапии ($p=0,002$), а также динамика уровня NT-proBNP в сыворотке крови: снижение

Таблица 3. Динамика показателей кардиопульмонального нагрузочного тестирования в зависимости от варианта лечения больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Показатель	1-я группа (ТЭЭ; n=13)	2-я группа (БАП ЛА; n=11)	3-я группа (консервативная тактика; n=13)	P
ΔSpO_2 , %	6,5 [5,3; 7,8]	-2,0 [-4,0; 1,5]	-0,1 [-1,75; 1,00]	$p_{1-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,268$
$\Delta V'O_{2\text{peak}}$, мл/мин/кг	3,6 [-0,5; 12,5]	5,0 [3,6; 6,9]	0,4 [-2,4; 1,2]	$p_{1-2}=0,858$ $p_{1-3}=0,141$ $p_{2-3}=0,020$
$\Delta V'O_2/\text{ЧСС}$, мл/уд	1,2 [-2,1; 7,8]	2,8 [1,7; 3,9]	-0,1 [-1,3; 1,7]	$p_{1-2}=0,274$ $p_{2-3}=0,028$ $p_{1-3}=0,455$
$\Delta \text{ЧСС}/\text{VO}_{2\text{slope}}$, уд/мл/кг	-2,2 [-5,7; 1,2]	-3,4 [-4,5; -2,1]	-0,3 [-0,6; 1,3]	$p_{1-2}=0,347$ $p_{1-3}=0,272$ $p_{2-3}=0,020$
$\Delta \text{PETCO}_{2\text{peak}}$, мм рт. ст.	1,0 [1,0; 1,0]	0,72 [0,6; 1,1]	0,0 [-0,1; 0,4]	$p_{1-2}=0,625$ $p_{2-3}=0,007$ $p_{1-3}=0,018$
$\Delta V'E/V'CO_{2\text{peak}}$	-6,2 [-19,0; -6,2]	-10,9 [-16,9; -8,1]	2,3 [-1,3; 3,9]	$p_{1-2}=0,186$ $p_{1-3}=0,392$ $p_{2-3}=0,001$
$\Delta V'O_2$ на АП, мл/мин/кг	3,0 [-0,3; 3,0]	3,3 [2,5; 4,0]	-1,8 [-7,4; 0,0]	$p_{1-2}=0,628$ $p_{1-3}=0,115$ $p_{2-3}=0,004$

Данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ТЭЭ – тромбэндартерэктомия; БАП ЛА – баллонная ангиопластика легочной артерии; SpO_2 – насыщение крови кислородом, определяемое с помощью пульсоксиметрии; $V'O_{2\text{peak}}$ – пиковое потребление кислорода; ЧСС – частота сердечных сокращений; $V'O_2/\text{ЧСС}$ – кислородный пульс; $\text{ЧСС}/\text{VO}_{2\text{slope}}$ – прирост ЧСС на объем кислорода во время физической нагрузки; $\text{PETCO}_{2\text{peak}}$ – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха на пике нагрузки; $V'E/V'CO_{2\text{peak}}$ – вентиляторный эквивалент углекислого газа на пике нагрузки; $V'O_2$ на АП – потребление кислорода на уровне анаэробного порога.

на 1087 и 433 пг/мл в группах выполненной ТЭЭ и БАП ЛА, соответственно, и увеличение уровня NT-proBNP на 439 пг/мл в случае консервативной тактики.

В обеих группах оперативного лечения отмечается обратное ремоделирование правых камер сердца с улучшением сократительной функции правого желудочка (ПЖ) по сравнению с группой неоперабельных больных, у которых преобладала отрицательная динамика в виде дилатации правых камер сердца ($p<0,05$). Более выраженные положительные изменения по результатам ЭхоКГ выявлены в группе легочной ТЭЭ. Так, у пациентов после хирургического вмешательства выявлено уменьшение площади правого предсердия ($\Delta \text{СПП} = -9 \text{ см}^2$), ПЖ ($\Delta \text{ПЖпар} = -4 \text{ мм}$ и $\Delta \text{ПЖбаз} = -9 \text{ мм}$), соотношения размеров правого и левого желудочков $\Delta \text{ПЖ} : \Delta \text{ЛЖ} = -0,4$; увеличение $\Delta \text{TAPSE} = 4 \text{ мм}$. У пациентов, подвергшихся поэтапной БАП, отмечалась следующая динамика показателей ЭхоКГ: $\Delta \text{СПП} = -3 \text{ см}^2$; $\Delta \text{ПЖпар} = -2 \text{ мм}$; $\Delta \text{ПЖбаз} = -4 \text{ мм}$; $\Delta \text{ПЖ} : \Delta \text{ЛЖ} = -0,4$; $\Delta \text{TAPSE} = 3 \text{ мм}$. При этом различия между группами с разным видом лечения статистически незначимы. Выявленную тенденцию к более выраженному обратному ремоделированию камер сердца на фоне выполнения ТЭЭ при сравнении с БАП ЛА можно объяснить достигнутым более благоприятным профилем основных гемодинамических показателей. Так, среднее давление в ЛА и ЛСС у боль-

ных с проведенной ТЭЭ при сравнении с данными пациентов после БАП ЛА составило 25 [24; 27] против 35 [30; 40] мм рт. ст. ($p=0,017$) и 245 [160; 290] против 276 [240; 512] дин·с/см⁻⁵ ($p=0,051$), соответственно. Используя в своей практике жесткие критерии резидуальной ЛГ – среднее давление в ЛА >25 мм рт. ст. и ЛСС >240 дин·сек/см⁻⁵, мы выявили ее у 50% пациентов после оперативного лечения, что потребовало назначения/продления специфической терапии ЛГ. У 12 (50%) пациентов удалось полностью отменить терапию вазодилататорами в связи с полной нормализацией гемодинамических показателей МКК.

Как показано в табл. 3, уровень физической работоспособности ($V'O_{2\text{peak}}$), который определяется резервными возможностями сердечно-сосудистой и легочной систем, увеличился только у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению ХТЭЛГ. Так, в группе выполненной БАП ЛА он был достоверно выше, чем в группе консервативного лечения ($p=0,02$). Кроме того, в группе БАП ЛА значительно увеличился прирост кислородного пульса ($V'O_2/\text{ЧСС}$), являющегося эквивалентом ударного объема, и снизился вентиляторный эквивалент по углекислому газу $V'E/V'CO_2$ при сравнении с таковым у неоперабельных пациентов, что свидетельствует об улучшении доставки кислорода на объем выполненной работы за счет восстановления перфузии легких и, как следствие,

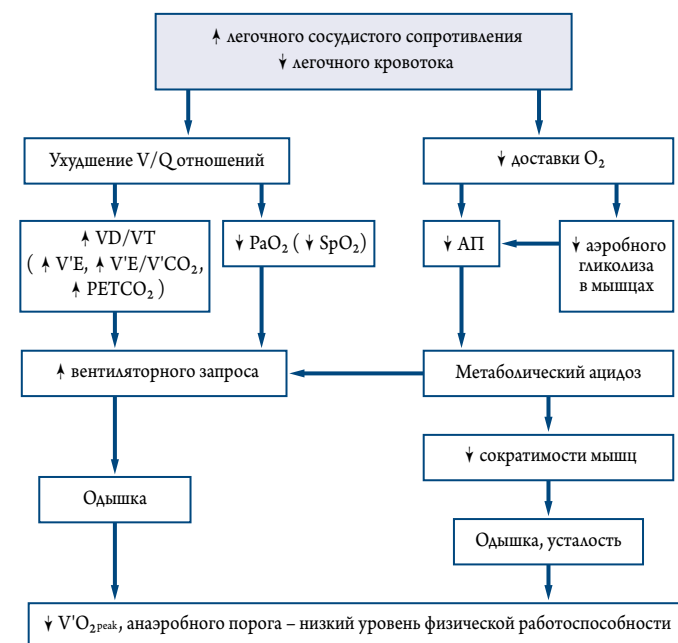
нормализации производительности сердца и газообмена в легких. Статистически значимых различий показателей КПНТ в группах с разным видом оперативного лечения не получено. При этом крайне важно, что в динамике после хирургического лечения ХТЭЛГ сохраняются статистически значимые связи ряда показателей КПНТ и КПКС. Так, насыщение кислородом смешанной венозной крови продолжало демонстрировать положительную корреляцию с $\dot{V}'O_{2peak}$ ($r=0,743$; $p<0,05$), $\dot{V}'O_2/ЧСС$ ($r=0,627$; $p<0,001$), $PETCO_{2peak}$ ($r=0,538$; $p<0,05$) и $\dot{V}'E/\dot{V}'CO_2$ ($r=0,597$; $p<0,001$). Для таких показателей, как $\dot{V}'O_2/ЧСС$, $PETCO_{2peak}$ и $\dot{V}'E/\dot{V}'CO_{2peak}$, показаны статистически значимые корреляции с СВ: $r=0,645$, $p<0,001$; $r=-0,516$, $p<0,001$ и $r=0,555$, $p<0,001$ соответственно. Показатель кислородного пульса ($\dot{V}'O_2/ЧСС$) сохранял отрицательную корреляцию с уровнем ЛСС ($r=-0,543$; $p<0,05$).

Обсуждение

Критерием эффективности лечения больных с ХТЭЛГ служит не только улучшение субъективного состояния пациента и показателей гемодинамики МКК, но в первую очередь увеличение сердечно-сосудистого и легочного резервов больного, т.е. увеличение физической работоспособности. В клинической практике для оценки физической работоспособности широко используется такой простой и доступный метод, как ТБМХ, имеющий при этом существенные ограничения, связанные с влиянием антропометрических показателей, возраста и мотивации больного на результаты теста [18, 19]. Поэтому в последние годы все чаще используют КПНТ как наиболее точный и объективный метод оценки резервных возможностей сердечно-сосудистой и легочной систем. При КПНТ в условиях возрастающей ФН с помощью газоанализатора в режиме on-line определяется потребление кислорода и выделение углекислого газа, что позволяет оценить адекватность доставки и утилизации кислорода в организме пациента [20]. У пациентов с ХТЭЛГ основной механизм снижения уровня физической работоспособности – это нарушение доставки кислорода. В основе патогенеза ХТЭЛГ лежат неполная реканализация и фиброзная трансформация тромботических масс с облитерацией ветвей ЛА и развитием периферической васкулопатии разной степени выраженности. Это способствует прогрессированию ЛГ даже при отсутствии повторных тромбоэмболических осложнений. Финалом заболевания, как и при других формах ЛГ, становятся тяжелая дисфункция ПЖ и сердечная недостаточность.

На рис. 1 продемонстрированы основные механизмы нарушения доставки кислорода у больных с ХТЭЛГ. Облитерация легочных сосудов и высокое ЛСС препятствуют адекватному усилению легочного кровотока в условиях

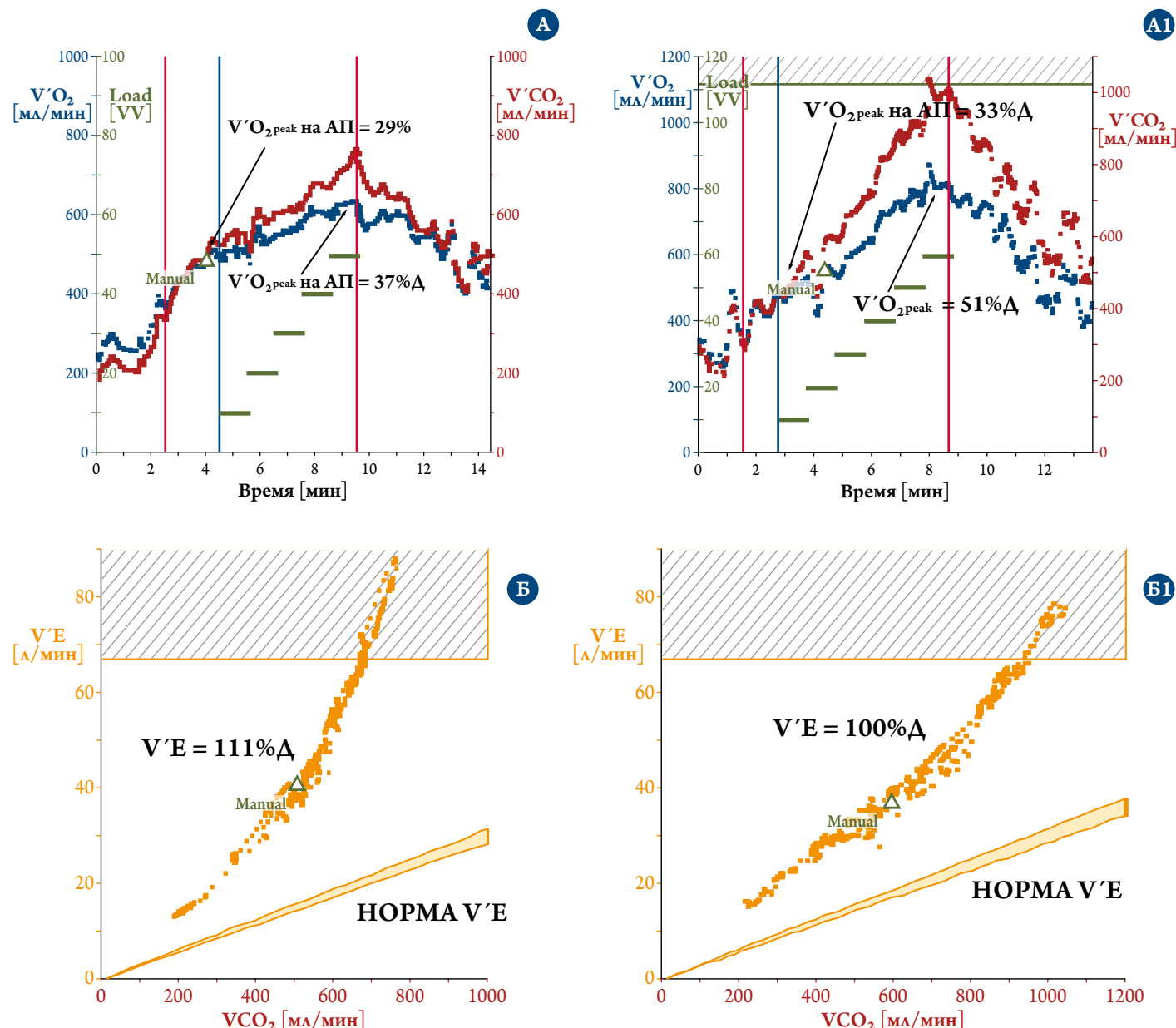
Рисунок 1. Патогенез нарушения доставки кислорода у больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией



АП – анаэробный порог; Vd/Vt – вентиляция "мертвого пространства"; PaO₂ – парциальное давление кислорода в конце выдоха; $\dot{V}'O_{2peak}$ – пиковое потребление кислорода.

возрастающей ФН, что, с одной стороны, приводит к чрезмерной нагрузке на ПЖ, а с другой – к ухудшению вентилационно-перфузионных отношений в легких за счет снижения перфузии. Отсутствие достаточного прироста диффузионной площади и уменьшение времени пробы эритроцитов в МКК приводят к снижению диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны на фоне возрастающей физической нагрузки, прогрессирующей гипоксемии и ухудшению газообмена в легких, что характеризуется увеличением вентиляции «мертвого пространства» [21]. В качестве компенсации этих нарушений развивается гипервентиляция с низкой эффективностью, о чем свидетельствуют увеличение вентилаторного эквивалента углекислого газа и резкое снижение парциального давления углекислого газа в конце выдоха. Клиническим проявлением этих изменений служит одышка. Нарастающая гипоксемия приводит к уменьшению образования макроэргов в митохондриях скелетных мышц аэробным путем, раннему присоединению анаэробного гликолиза, что характеризуется снижением уровня анаэробного порога и обуславливает снижение переносимости ФН. По мере нарастания ЛГ снижается возврат крови в левые камеры сердца. Этому также способствует сдавление левого желудочка увеличенными правыми камерами, что в итоге приводит к снижению СВ за счет невозможности адекватного прироста УО. По данным КПНТ, это проявляется изменением такого показателя, как кисло-

Рисунок 2. Динамика показателей КПНТ у пациентов с ХТЭЛГ на фоне хирургического лечения



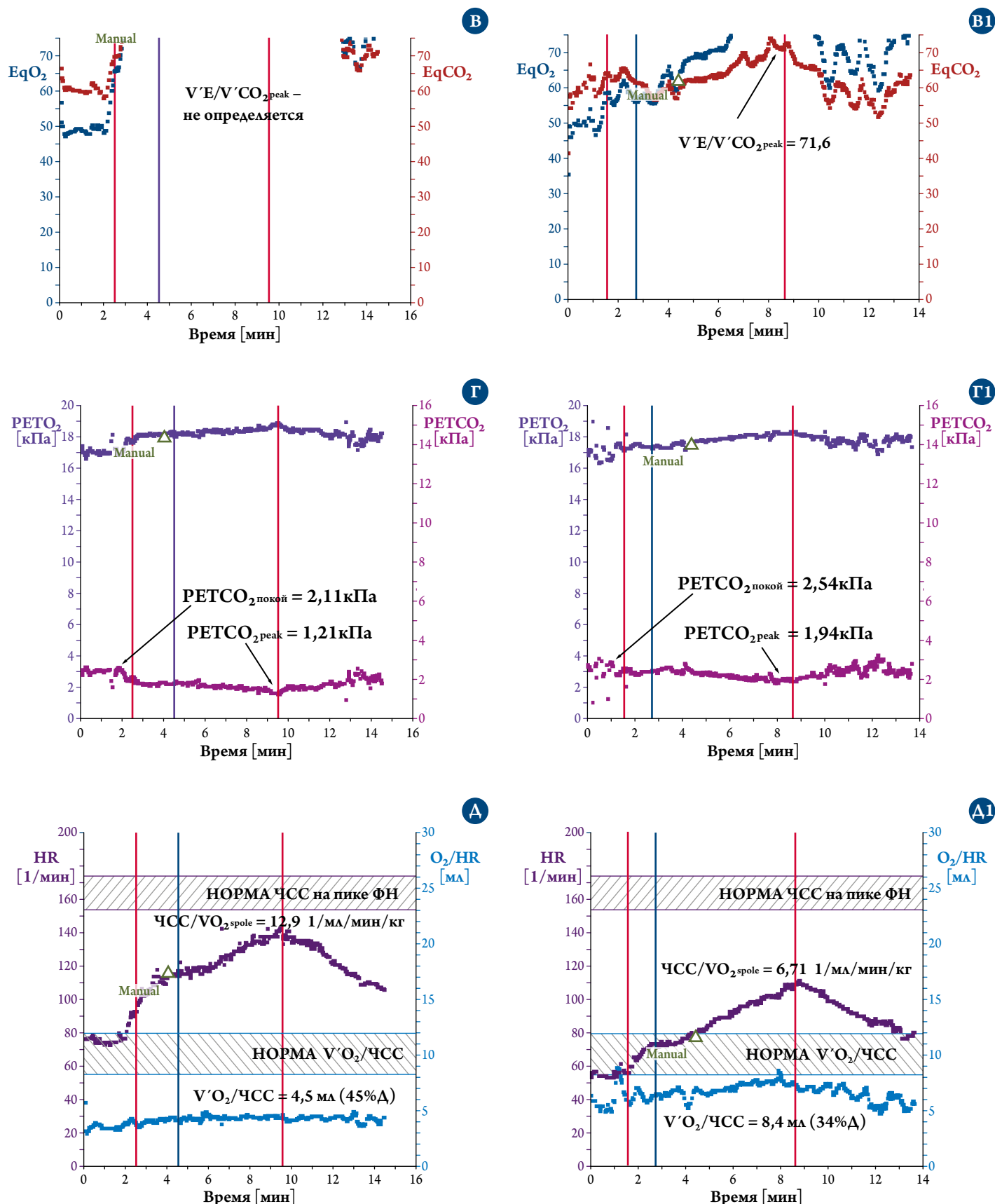
А–Д – до оперативного лечения; А1–Д1 – после оперативного лечения; $\dot{V}O_2$ на АП – потребление кислорода на уровне анаэробного порога, Δ – должное значение; $\dot{V}O_{2peak}$ – пиковое потребление кислорода; $\dot{V}E$ – объем вентиляции; $\dot{V}E/\dot{V}CO_{2peak}$ – вентиляционный эквивалент углекислого газа на пике нагрузки; $PETCO_{2покой}$ – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха в покое; $PETCO_{2peak}$ – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха на пике нагрузки; ЧСС – частота сердечных сокращений; $\dot{V}O_2/ЧСС$ – кислородный пульс; $ЧСС/\dot{V}O_{2slope}$ – прирост ЧСС на объем кислорода во время физической нагрузки; ФН – физическая нагрузка.

родный пульс, который служит индексом УО. Таким образом, снижение доставки кислорода у больных с ХТЭЛГ обусловлено нарушением функции как легких, так и сердца, о чем свидетельствует снижение доставки кислорода на объем выполненной работы ($\dot{V}O_2/W$).

При анализе исходных показателей КПНТ всех обследованных пациентов с ХТЭЛГ выявлено значительное снижение резервных возможностей сердечно-сосудистой и легочной систем, характеризующееся снижением пикового потребления кислорода: среднее $\dot{V}O_{2peak}$ составило 13,8 [11,1; 20,7] мл/мин/кг. Увеличение СВ при ФН осуществлялось в основном за счет

ускоренного прироста ЧСС (среднее $ЧСС/\dot{V}O_{2slope}$ составило 10,2 [7,0; 12,9] уд/мл/кг), так как увеличение кислородного пульса – индекса УО было незначительным (среднее $\dot{V}O_2/ЧСС$ 8,0 [4,8; 11,6] мл/уд). Выраженная гипервентиляция и высокий вентиляционный эквивалент по углекислому газу (среднее $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ составил 54,9 [41,1; 71,2]) на пике нагрузки свидетельствовали о нарушениях вентиляционно-перфузионных отношений, типичных для пациентов с ХТЭЛГ. Более выраженная десатурация при КПНТ у больных, отобранных для выполнения легочной ТЭЭ, по сравнению с больными, отобранными для БАП ЛА, вероят-

Рисунок 2 (продолжение). Динамика показателей КПНТ у пациентов с ХТЭЛГ на фоне хирургического лечения



А–Д – до оперативного лечения; А1–Д1 – после оперативного лечения; VO₂ на АП – потребление кислорода на уровне анаэробного порога, Д – должное значение; V'O_{2peak} – пиковое потребление кислорода; V'E – объем вентиляции; V'E/V'CO_{2peak} – вентиляционный эквивалент углекислого газа на пике нагрузки; PETCO₂покой – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха в покое; PETCO_{2peak} – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха на пике нагрузки; ЧСС – частота сердечных сокращений; V'O₂/ЧСС – кислородный пульс; ЧСС/VO_{2spole} – прирост ЧСС на объем кислорода во время физической нагрузки; ФН – физическая нагрузка.

но, связана с большим объемом посттромботического поражения ветвей ЛА, включающим наряду с поражением периферических ветвей и главные ветви, что приводит к более выраженным нарушениям вентиляционно-перфузионных отношений и гипоксемии. Несомненный интерес представляют продемонстрированные нами корреляции таких важных показателей КПКС, как насыщение кислородом смешанной венозной крови и СВ с показателями КПНТ: $V'O_{2\text{peak}}$, $V'O_2/\text{ЧСС}$, $\text{РЕТСO}_{2\text{peak}}$ и $V'E/V'CO_2$, что подтверждает диагностическую и прогностическую значимость неинвазивного метода оценки состояния сердечно-легочной системы.

При анализе данных КПНТ после оперативного вмешательства наблюдались снижение выраженности гипервентиляции, $V'E/V'CO_2$ и повышение $\text{РЕТСO}_{2\text{peak}}$, что свидетельствует об улучшении вентиляционно-перфузионных отношений в легких, обуславливая увеличение $V'O_{2\text{peak}}$ и уровня анаэробного порога. Кроме того, отмечалась нормализация структуры прироста СВ за счет адекватного увеличения ударного объема левого желудочка (рис. 2).

Таким образом, после хирургического лечения больных с ХТЭЛГ сердечно-сосудистый и легочный резервы увеличились, что не наблюдалось у пациентов, получающих только консервативную терапию. Эти результаты соответствуют данным зарубежных публикаций, демонстрирующих высокую эффективность хирургических методов лечения при ХТЭЛГ [22–24]. Отсутствие в нашей работе статистически значимых различий показателей КПНТ в группах с разным видом хирургического лечения при очевидно большей эффективности легочной ТЭЭ, вероятно, объясняется небольшим объемом исследуемой выборки. При этом крайне важным следует признать то, что после хирургического

лечения при ХТЭЛГ сохраняются статистически значимые связи интегральных показателей КПНТ ($V'O_{2\text{peak}}$, $\text{РЕТСO}_{2\text{peak}}$, $V'E/V'CO_2$) с такими важными для стратификации риска пациента показателями КПКС, как насыщение кислородом смешанной венозной крови и СВ. Это позволяет высказать предположение о возможности использования КПНТ в качестве неинвазивного метода оценки эффективности хирургического лечения пациентов с ХТЭЛГ, как в сочетании с КПКС для оптимизации стратификации риска у больного с резидуальной ЛГ, так и самостоятельно у пациентов с низкой вероятностью резидуальной ЛГ по данным ЭхоКГ.

Заключение

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование как важный инструмент стратификации риска неблагоприятных исходов у пациентов с легочной гипертензией целесообразно использовать для оценки эффективности хирургического лечения при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. В перспективе представляется рациональным оценить возможности применения этого неинвазивного метода в качестве основного у пациентов с низкой вероятностью резидуальной легочной гипертензии по данным эхокардиографии с целью оптимизации соотношения риска и пользы.

Финансирование

Государственное задание 2021–2023 годов
№121031100305–9.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ministry of Health of Russian Federation. Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Av. at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf]
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A 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 (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
3. Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J et al. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. Clinical Research in Cardiology. 2019;108(7):772–8. DOI: 10.1007/s00392-018-1405-1
4. Stevens H, Fang W, Clements W, Bloom J, McFadyen J, Tran H. Risk Stratification of Acute Pulmonary Embolism and Determining the Effect on Chronic Cardiopulmonary Complications: The REACH Study. TH Open. 2020;04(01):e45–50. DOI: 10.1055/s-0040-1708558
5. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. Haematologica. 2010;95(6):970–5. DOI: 10.3324/haematol.2009.018960
6. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Respiratory Review. 2017;26(143):160112. DOI: 10.1183/16000617.0112-2016
7. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Nakonechnikov S.N., Nedogoda S.V., Salasyuk A.S. et al. The economic burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Russian Federation. Therapeutic Archive. 2018;90(9):101–9. [Russian: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Наконечников С.Н., Недогода С.В., Сала-

- сюк А.С. и др. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2018;90(9):101-9]. DOI: 10.26442/terarkh2018909101-109
8. Chernyavsky A.M., Edemsky A.G., Chernyavsky M.A., Tarkova A.R., Efimenko V.G., Ivanov S.N. Five-year results of surgical treatment of patients with chronic postembolic pulmonary hypertension. *Translational Medicine*. 2014;2:72-7. [Russian: Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А., Таркова А.Р., Ефименко В.Г., Иванов С.Н. Пятилетние результаты хирургического лечения пациентов с хронической постэмболической легочной гипертензией. *Трансляционная медицина*. 2014;2:72-7]
9. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
10. Madani M, Mayer E, Fadel E, Jenkins DP. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(Suppl 3):S240-7. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201601-014AS
11. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133(18):1761-71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470
12. Ogawa A, Matsubara H. Balloon Pulmonary Angioplasty: A Treatment Option for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2015;2:4. DOI: 10.3389/fcvm.2015.00004
13. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani H-A et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2017;26(143):160119. DOI: 10.1183/16000617.0119-2016
14. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp J-C, Breithacker A, Fuge J, Krombach GA et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *European Respiratory Journal*. 2017;49(6):1602409. DOI: 10.1183/13993003.02409-2016
15. Simakova M.A., Moiseeva O.M. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients Treatment: New Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(2):317-23. [Russian: Симакова М.А., Моисеева О.М. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы в терапии пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: новые данные. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(2):317-23]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-04-13
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
17. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(1):111-7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
18. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M et al. Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Comparison with Cardiopulmonary Exercise Testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(2):487-92. DOI: 10.1164/ajrccm.161.2.9906015
19. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T et al. Do Changes of 6-Minute Walk Distance Predict Clinical Events in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension? *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(13):1192-201. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.083
20. Berezina A.V., Kozlenok A.V. The cardiopulmonary test in the cardiology. *Translational Medicine*. 2014;2:13-7. [Russian: Березина А.В., Козленок А.В. Кардиопульмональное тестирование в кардиологии. *Трансляционная медицина*. 2014;2:13-7]
21. Held M, Grün M, Holl R, Hübner G, Kaiser R, Karl S et al. Cardiopulmonary Exercise Testing to Detect Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Patients with Normal Echocardiography. *Respiration*. 2014;87(5):379-87. DOI: 10.1159/000358565
22. Ruigrok D, Symersky P, Nossent EJ, Boonstra A, Vonk Noordegraaf A, Meijboom LJ et al. An observational analysis of exercise capacity in CTEPH patients after pulmonary endarterectomy. *European Respiratory Journal*. 2019;54(Suppl 63):OA5163. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.OA5163
23. Hoole SP, Coghlan JG, Cannon JE, Taboada D, Toshner M, Sheares K et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the UK experience. *Open Heart*. 2020;7(1):e001144. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001144
24. Jin Q, Luo Q, Yang T, Zeng Q, Yu X, Yan L et al. Improved hemodynamics and cardiopulmonary function in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty. *Respiratory Research*. 2019;20(1):250. DOI: 10.1186/s12931-019-1211-y