

Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 3-я)

По материалам: Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez M.A.Sanchez, Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh Th., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 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). *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 879–882. DOI: 10.1183/13993003.01177-2015

Окончание. Начало см. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 321–345; 27 (4): 447–471.

Для цитирования: Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 3-я). *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 573–606. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-573-606

Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 3)

Adapted from: Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez M.A.Sanchez, Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh Th., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 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). *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 879–882. DOI: 10.1183/13993003.01177-2015

This is the final part. The beginning of the article is in: *PUL'MONOLOGIYA*. 2017; 27 (3): 321–345; 27 (4): 447–471.

For citation: Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 3). *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 573–606 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-573-606

7. Специфические подгруппы легочной артериальной гипертензии

7.1. Легочная артериальная гипертензия у детей

Легочная гипертензия (ЛГ) может развиваться в любом возрасте, начиная с неонатального периода. ЛГ у детей обладает некоторыми особенностями, отсутствующими у взрослых больных, например пренатальные этиологические факторы, постнатальные паренхиматозные и сосудистые пороки развития легких [283]. До появления эпопростенола прогноз у детей с ЛГ был неблагоприятным, средняя выживаемость составляла около 10 мес. по сравнению с 2,8 года у взрослых больных. Однако с появлением новой таргетной терапии исходы значительно улучшились [9, 284].

Данные регистров последних лет позволили установить распространенность и заболеваемость ЛГ у детей. В Нидерландах заболеваемость и распространенность идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ) составляют 0,7 и 0,44 на 1 млн детского населения соответственно [285]. Аналогичные цифры получены в Великобритании: еже-

годная заболеваемость ИЛАГ составляет там 0,48 на 1 млн, а распространенность – 2,1 на 1 млн [286]. В национальных и более крупных регистрах, включающих данные о детях [284] или полностью сосредоточенных на вопросах ЛГ у детей [287, 288], описана различная этиология ЛГ с преобладанием ИЛАГ, наследственной легочной артериальной гипертензией (НЛАГ) и легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), связанной с врожденным пороком сердца (ВПС). Однако не менее важна также ЛГ, связанная с заболеваниями легких, которая нередко недоучитывается [287].

Несмотря на то, что в одну из классификаций ЛГ (Дана Пойнт, Калифорния, США, 2009) включено большинство случаев ЛГ у детей, остается необходимость более детального описания этиологии ЛГ у больных указанной возрастной группы. Недавно предложена Панамская классификация (2011), в которой выделено 10 подгрупп ЛГ у детей [289]. В дру-

гую классификацию (Ницца, Франция, 2013) также включены новые группы и этиологии, специфичные для детей [9], такие как врожденная и приобретенная обструкция вносящего / выносящего тракта левых отделов сердца и сегментарная ЛГ. Позже ЛГ у детей была учтена в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology – ESC*) / Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) (см. табл. 4 и табл. I электронной версии рекомендаций) и включена в клиническую (см. табл. 8) и анатомо-патфизиологическую классификацию врожденных системно-легочных шунтов, сопровождающихся ЛАГ (табл. II электронной версии рекомендаций) и пороков развития легких (табл. III электронной версии рекомендаций).

Персистирующая легочная гипертензия новорожденных остается в группе ЛАГ, но выделена в отдельную подгруппу, т. к. рассматривается как отдельное состояние с более кратковременным течением (см. табл. 4 и табл. IV электронной версии рекомендаций) в большинстве случаев.

7.1.1. Диагностика

Наиболее частыми симптомами ЛГ у детей являются одышка, утомляемость и потеря массы тела. У детей чаще развиваются синкопальные состояния, но явные признаки правожелудочковой (ПЖ) недостаточности появляются при поздних стадиях и ребенок может внезапно умереть до появления признаков ПЖ-недостаточности [284, 287]. В последние годы рекомендуется целенаправленный диагностический поиск и даже редкие причины ЛГ должны быть исключены, прежде чем будет выставлен диагноз ИЛАГ [284]. Необходим тщательный сбор анамнеза, в т. ч. семейного, включая течение беременности, родов и постнатального периода [290]. Диагноз должен быть подтвержден при катетеризации правых отделов сердца (КПОС), обязателен тест на вазореактивность. В последних публикациях показано, что у детей КПОС сопряжена с большим риском, чем у взрослых, который тем выше, чем моложе возраст (< 1 года) и выше функциональный класс (ФК) – IV – по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). КПОС должна выполняться в специализированных центрах [290]. Общая схема диагностического алгоритма для взрослого больного с ЛГ (см. рис. 1) может применяться и у детей с некоторой коррекцией, касающейся эпидемиологических различий [9].

У детей, как и у взрослых, высокий риск летального исхода связан с клиническими симптомами ПЖ-недостаточности, прогрессированием симптомов, III–IV ФК по ВОЗ и повышением уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP). У детей высокий риск летального исхода также связан с потерей массы тела, гемодинамическими параметрами, такими как соотношение показателя среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) и системного артериального давления, давлением в правом предсердии > 10 мм рт. ст. и индексом легочного сосудис-

того сопротивления (ЛСС) > 20 WU / м², тогда как 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) у детей не является прогностическим показателем.

7.1.2. Лечение

Разработка четких клинических рекомендаций в детской популяции затруднена малочисленностью выполненных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [29, 292]. Специфический алгоритм лечения аналогичен таковому для взрослых (см. рис. 2). Желательно оценить факторы риска летального исхода [9]. У больных, отвечающих на терапию блокаторами кальциевых каналов (БКК), показана данная терапия, но при этом требуется тщательное наблюдение, поскольку многие больные необоснованно прерывают лечение.

Показания к назначению эпопростенола у детей такие же, как и у взрослых. Оптимальная доза различается у разных пациентов, при этом требуется индивидуальный подбор [293, 294]. Опубликованы сообщения о применении внутривенного илопроста и трепростинила, а также подкожного трепростинила [295]. В некоторых странах используется пероральный бетапрост, однако доказательств его эффективности недостаточно. Использование ингаляционного илопроста затруднено из-за способа доставки, но в некоторых сообщениях говорится о его эффективности в основном в комбинации с другими вариантами терапии [296].

Фармакокинетика бозентана у детей оценивалась в 2 исследованиях [297, 298]. В нескольких неконтролируемых исследованиях получены положительные результаты, аналогичные таковым у взрослых больных, при выживаемости в течение 1 года 80–90 % [298]. В Европе существует детская лекарственная форма бозентана [299]. Данные по амбрисентану скудные, в настоящее время продолжается клиническое исследование этого препарата у детей.

Эффективным препаратом является силденафил [300], который в Европе разрешен к применению у детей 1–17 лет. Вызывает опасения повышение летальности при использовании высоких доз силденафила, поэтому для детей высокие дозы не рекомендуются (при приеме 3 раза в день высокими дозами считаются > 10 мг на 1 прием при массе тела 8–20 кг; > 20 мг на 1 прием – у детей с массой тела > 20 кг; > 1 мг / кг на 1 прием – у детей первых лет жизни) [301].

Доказана также эффективность тадалафила у детей [302]; в настоящее время проводится исследование для установления специфических детских доз тадалафила.

Увеличивается число детей с ЛГ, получающих комбинированную терапию, хотя доказательства ее эффективности пока ограничены [303].

Стратегия декомпрессии ПЖ включает предсердную септотомию [304], стентирование открытого артериального протока [305] и наложение анастомоза Поттса [306]. Предложено наложение анастомоза Поттса транскатетерным методом [307]. Важным вариантом лечения детей с ЛГ остается трансплантация легких.

У детей следует иметь в виду особые цели терапии. Некоторые из них вытекают из установленных для детей факторов риска, но все же нуждаются в валидации в крупных когортах [9]. Недавно в качестве целей лечения определены такие понятия, как ФК, систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана (*Tricuspid annular plane systolic excursion* – TAPSE) и N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [308].

Рекомендации по лечению ЛГ у детей представлены в табл. 23.

7.2. Легочная артериальная гипертензия, связанная с врожденными пороками сердца у взрослых

ЛАГ, связанная с ВПС у взрослых, представляет собой крайне гетерогенную популяцию больных и в клинической классификации ЛГ включена в группу 1 (см. табл. 4). Для более подробной характеристики каждого больного с ЛГ, связанной с ВПС взрослых, разработаны специальная клиническая классификация (см. табл. 6) и анатомо-патологическая классификация (табл. II электронной версии рекомендаций) [13, 309]. Нередко ЛГ может маскировать такие пороки развития, как открытый артериальный проток, дефект венозного синуса или частично аномальный легочный венозный возврат, и врачи ошибочно выставляют диагноз ИЛАГ. Следовательно, нужен целенаправленный поиск этих врожденных аномалий.

Эпидемиологические данные о ЛАГ, связанной с ВПС у взрослых, остаются скудными; исследований, в которых оценивалась бы распространенность ЛАГ, связанной с ВПС у взрослых, не существует, хотя в Европейском опросе названа цифра 5–10 % [310]. Постоянно усиленный кровоток в легочных сосудах, обусловленный системно-легочными шунтами, а также повышенное давление могут вызвать типичную легочную обструктивную артериопатию (идентичную другим формам ЛАГ), которая приводит к повышению ЛСС. Если ЛСС приближается к системному сосудистому сопротивлению или превышает его, направление шунта меняется (синдром Эйзенменгера) [311].

7.2.1. Диагностика

Как показано в табл. 6, клинические проявления ЛАГ, связанной с ВПС у взрослых, могут быть различными. Синдром Эйзенменгера – полисистемное

заболевание и наиболее тяжелая форма ЛАГ, связанной с ВПС у взрослых. Проявления синдрома Эйзенменгера обусловлены ЛГ, низкой сатурацией кислородом в артериальной крови и гематологическими нарушениями, которые включают вторичный эритроцитоз, тромбоцитопению и иногда лейкопению. К общим симптомам относятся одышка, слабость и синкопальные состояния. У взрослых больных ЛАГ, связанной с ВПС, без инверсии шунта цианоз и эритроцитоз могут быть легкими или умеренно выраженными. У лиц с синдромом Эйзенменгера также могут развиваться кровохарканье, цереброваскулярные симптомы, абсцесс мозга, нарушения свертывания крови и внезапная смерть. Продолжительность жизни больных с синдромом Эйзенменгера невысокая, хотя многие проживают > 20–30 лет, а некоторые – > 60 лет [312]. Для больных, ожидающих трансплантацию легких или комплекса «сердце–легкие», лекарственная терапия не разработана. Выживаемость больных с синдромом Эйзенменгера выше, чем при ИЛАГ, 3-летняя выживаемость составляет 77 % по сравнению с 35 % при нелеченной ИЛАГ [313]. В недавнем исследовании различных клинических групп ЛАГ, связанной с ВПС у взрослых (см. табл. 6), самая низкая выживаемость отмечена у больных с ЛАГ после закрытия дефекта или при небольших дефектах по сравнению с пациентами с синдромом Эйзенменгера или при преобладании системно-легочных шунтов [314]. Более продолжительная выживаемость может быть связана с сохранной функцией ПЖ, поскольку он не подвергается ремоделированию при рождении и остается гипертрофированным [315]. ПЖ также разгружается за счет шунтирования крови справа налево, что позволяет поддерживать сердечный выброс (СВ) ценой гипоксемии и цианоза.

Из всех больных с ВПС при синдроме Эйзенменгера в большей степени страдает переносимость физических нагрузок [314, 316].

У лиц с ВПС (особенно без шунтирования) ЛГ также может развиваться за счет патологии левых отделов сердца (группа 2; см. табл. 4). В этих случаях рекомендуется тщательный диагностический поиск (см. раздел 7.1.1).

7.2.2. Лечение

У больных с превалирующими симптомами системно-легочного шунтирования (см. табл. 6) может

Таблица 23
Рекомендации по легочной гипертензии у детей
Table 23

Recommendations for paediatric pulmonary hypertension

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Для диагностики и установления специфической этиологии ЛГ у детей рекомендуется использовать диагностический алгоритм ^d	I	C	[9, 290]
У детей с ЛГ рекомендуется использовать алгоритм лечения ЛАГ ^d	I	C	[9]
У детей с ЛГ рекомендуется комбинированная терапия заболевания	IIa	C	[295, 298, 302]
Следует оценивать специфические педиатрические факторы риска ^d	IIa	C	[9, 308]

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – см. Ivy D. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25): D117–D126.

обсуждаться хирургическое лечение. По данным литературы [317–319] показано, что разработаны критерии закрытия шунта, основанные на исходном уровне ЛСС (табл. 24). К дополнительным критериям относятся тип дефекта, возраст, соотношения ЛСС / системное сосудистое сопротивление и Q_p / Q_s [320]. Проспективные данные о ценности теста на вазореактивность, теста закрытия или биопсии легкого для решения вопроса о хирургическом лечении отсутствуют [320]. Хирургические или чрескожные вмешательства противопоказаны больным с синдромом Эйзенменгера и, вероятно, бесполезны у больных с небольшими дефектами.

Лекарственная терапия ЛАГ, связанной с ВПС, в частности при синдроме Эйзенменгера, в основном опирается на клинический опыт экспертов, а не на доказательные данные [311]. Предложен специальный лечебный алгоритм [309].

Больные ЛАГ, связанной с ВПС, должны лечиться в специализированных центрах. Важные составляющие терапии – обучение больного, модификация поведения и выявление потенциальных факторов риска.

Ухудшение состояния больных ЛАГ, связанной с ВПС, может возникать при разных обстоятельствах, например после некардиологических операций с общей анестезией, при дегидратации, легочных инфекциях и на большой высоте над уровнем моря. Рекомендуется избегать чрезмерных физических нагрузок, но умеренная физическая активность полезна. Беременность несет крайне высокий риск как для матери, так и для плода, и не поощряется. Следовательно, таким больным необходима эффективная контрацепция. Больным, принимающим антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), показана двойная контрацепция из-за взаимодействия лекарственных препаратов с прогестероном.

При длительной кислородотерапии в домашних условиях может уменьшиться выраженность симптомов, однако терапия указанным методом не оказывает влияния на выживаемость, по крайней мере при ингаляции кислорода только в ночное время [179]. Кислородотерапия рекомендуется, если при воздействии кислорода устойчиво повышается сатурация артериальной крови и уменьшается выраженность симптомов.

Целесообразность назначения пероральных антикоагулянтов при синдроме Эйзенменгера вызывает

сомнения из-за высокой частоты тромбозов ЛА и инсультов у этих больных. В то же время у них повышен риск кровотечений и кровохарканья [321]. Доказательные данные по этому вопросу отсутствуют, разработать четкие рекомендации не представляется возможным. У больных с тромбозом ЛА, признаками сердечной недостаточности и легким кровохарканьем или при его отсутствии возможна терапия пероральными антикоагулянтами [321].

При вторичном эритроцитозе улучшается транспорт кислорода, поэтому рутинная флеботомия не рекомендуется. При симптомах гипервязкости крови возможно выполнение флеботомии с изоволюмическим замещением объема, обычно при гематокрите $> 65\%$. Следует также корректировать дефицит железа. Положительные эффекты БКК у больных с синдромом Эйзенменгера не подтверждены, эмпирическое назначение препаратов этой группы опасно и нежелательно.

Терапия больных с синдромом Эйзенменгера специфическими препаратами изучалась в единственном исследовании: показано, что при преме бозентана у больных с III ФК по ВОЗ через 16 нед. лечения улучшается 6-МШТ и снижается ЛСС. Несмотря на положительное влияние бозентана на переносимость физической нагрузки и качество жизни в этой группе больных, его влияние на летальность остается неопределенным [200]. При длительном (в течение 40 нед.) наблюдении выявлено стойкое улучшение выживаемости [322]. В настоящее время бозентан разрешен в Европе для использования у больных с синдромом Эйзенменгера и III ФК по ВОЗ.

Опыт применения других АРЭ [323] и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) силденафила [314] и тадалафила [324] свидетельствует о благоприятных функциональных и гемодинамических эффектах этих препаратов у больных с ВПС и синдромом Эйзенменгера.

Внутривенный эпопростенол также использовался у лиц с синдромом Эйзенменгера с положительным влиянием на гемодинамику и переносимость физической нагрузки, хотя необходимость постановки центрального венозного катетера создает повышенный риск эмболий и сепсиса [223]. Данные по использованию других простаноидов при синдроме Эйзенменгера отсутствуют.

Данные по комбинированной терапии ЛАГ, связанной с ВПС, скудные, но стратегия аналогична

Таблица 24
Рекомендации по коррекции врожденных пороков сердца с преобладанием системно-легочных шунтов
Table 24
Recommendations for correction of congenital heart disease with prevalent systemic-to-pulmonary shunts

Индекс ЛСС, $WU \times m^2$	Рекомендации		Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
	ЛСС, WU	возможность коррекции ^d			
< 4	$< 2,3$	Да	IIa	C	[317]
> 8	$> 4,6$	Нет			
4–8	2,3–4,6	Индивидуальная оценка больного в специализированном центре			

Примечание: ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; WU – единицы Вуда; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – хирургическая или чрескожная эндоваскулярная коррекция.

таковой при комбинированной терапии ИЛАГ [207, 314]. Целесообразность лечения ЛАГ для достижения критериев операбельности и последующей хирургической коррекции дефекта (концепция «*treat-to-close*» — «лечить, чтобы закрыть») у пациентов с ЛАГ и системно-легочными кардиоваскулярными шунтами (см. табл. 24) имеющимися данными не подтверждается.

В отдельных случаях при неэффективности лекарственной терапии возможна трансплантация комплекса «сердце—легкие» или легких с хирургической коррекцией ВПС, но такой подход ограничен из-за недостаточной доступности донорских органов. Краткосрочная и долговременная выживаемость после трансплантации легких у этих больных аналогична таковой при других формах ЛАГ. Показания и сроки постановки больного в лист ожидания трансплантации для больных с ЛАГ, связанной с ВПС, не определены [309].

Рекомендации по ведению больных ЛАГ, связанной с ВПС, приведены в табл. 25.

7.3. Легочная артериальная гипертензия, связанная с заболеваниями соединительной ткани

ЛАГ является хорошо известным осложнением заболеваний соединительной ткани (ЗСТ), таких как системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка (СКВ), смешанные ЗСТ и в меньшей степени — ревматоидный артрит, дерматомиозит и синдром Шегрена [325–329]. ЛАГ, связанная с ЗСТ, является вторым наиболее распространенным типом ЛАГ (после ИЛАГ) в странах Западной Европы [10]. ССД, особенно ее лимитированные формы, представляют основное ЗСТ, связанное с ЛАГ, в Европе и США (СКВ более распространена в Азии) [325, 329]. Распространенность гемодинамически доказанной прекапиллярной ЛАГ в крупных когортах больных ССД составила 5–12 % [46, 325, 330, 331]. У таких больных ЛГ может возникать вместе с интерстициальным поражением легких или в результате изолированного поражения легочных сосудов,

прежде всего прекапиллярных артериол (ЛАГ) и посткапиллярных венул (легочная веноокклюзионная болезнь — ЛВОБ) [326, 332]. Кроме того, может развиваться легочная венозная гипертензия группы 2 при заболеваниях левых отделов сердца [76, 326, 333]. Таким образом, всегда необходимо установить механизм поражения, поскольку это определяет дальнейшее лечение в контексте разнообразных проявлений болезни.

7.3.1. Диагностика

По сравнению с ИЛАГ подавляющее большинство больных ЗСТ и ЛАГ составляют женщины (соотношение женщины : мужчины — 4 : 1) старшего возраста (средний возраст в момент постановки диагноза > 60 лет), с сопутствующими заболеваниями (интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), болезни левых отделов сердца); среди женщин отмечается также более низкая выживаемость [326, 330, 334–336]. Некорректированный риск смерти у больных ЛАГ, связанной с ССД, в 2,9 раз выше, чем при ИЛАГ, и факторы, прогнозирующие исход заболевания при ЛАГ, связанной с ЗСТ, и при ИЛАГ, во многом аналогичны [336]. Симптомы ЛАГ, связанной с ЗСТ, также очень похожи на ИЛАГ, и иногда у лиц с предполагаемой ИЛАГ при помощи иммунологических скрининговых тестов выявляются ЗСТ. Для диагностики ИЗЛ, связанных с ЗСТ и / или ЛВОБ, информативна компьютерная томография (КТ) высокого разрешения (КТВР) легких [326, 332, 337]. У больных ЛАГ, связанной с ССД, нередко единственным нарушением может быть снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) [327, 338].

Скрининговым методом у больных ССД при отсутствии симптомов ЛАГ может служить эхокардиография (ЭхоКГ) в покое или ежегодный скрининг с использованием ЭхоКГ, DL_{CO} и биомаркеров [325]. В исследовании DETECT предложена двухступенчатая многокомпонентная шкала для выявления больных с показаниями к КПОС [327]. В табл. IX элект-

Таблица 25
Рекомендации по легочной артериальной гипертензии, связанной с врожденными пороками сердца
Table 25
Recommendations for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
У больных с синдромом Эйзенменгера и III ФК по ВОЗ рекомендуется терапия бозентаном	I	B	[200, 322]
У больных с синдромом Эйзенменгера могут использоваться другие АРЭ, ингибиторы ФДЭ-5 и простаноиды	IIa	C	[223, 314, 323, 324]
У больных с тромбозом ЛА или признаками сердечной недостаточности при отсутствии выраженного кровохарканья могут назначаться пероральные антикоагулянты	IIb	C	
В случаях стабильного повышения сатурации артериальной крови при ингаляции кислорода и уменьшения выраженности симптомов может быть назначена кислородотерапия	IIa	C	[179]
При наличии симптомов гипервязкости крови возможна флеботомия и изволюмическая замена крови (обычно при гематокрите > 65 %)	IIa	C	[183]
У больных с низким содержанием ферритина в плазме крови возможно назначение препаратов железа	IIb	C	[184]
Больным с синдромом Эйзенменгера может быть назначена комбинированная терапия ЛГ	IIb	C	[207, 314]
Больным с синдромом Эйзенменгера не показаны БКК	III	C	[189]

Примечание: ФК — функциональный класс; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ЛА — легочная артерия; ЛГ — легочная гипертензия; АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина; ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5-го типа; БКК — блокаторы кальциевых каналов; ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательств; ^c — ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

ронной версии рекомендаций приведены специальные рекомендации по скринингу / ранней диагностике ЛАГ, связанной с ЗСТ. В отличие от диагностики, основанной на симптомах, для этой стратегии соотношение стоимости и эффективности не оценено. При наличии симптомов ЛАГ у лиц с другими ЗСТ рекомендовано проведение ЭхоКГ. Как и при других формах ЛАГ, во всех случаях подозрения на ЛАГ, связанную с ЗСТ, для подтверждения диагноза, определения тяжести поражения и исключения заболеваний левых отделов сердца рекомендуется КПОС.

7.3.2. Лечение

Лечение больных ЛАГ, связанной с ЗСТ, более сложное, чем лечение ИЛАГ. У пациентов с ЛАГ, связанной с СКВ или смешанными ЗСТ, клиническое улучшение можно получить при комбинированной иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и циклофосфаном [339].

Долговременная эффективность БКК описана в < 1 % случаев [189]. Из-за повышенного риска кровотечений при терапии пероральными антикоагулянтами лиц с ССД долгосрочное соотношение риск / польза менее благоприятно, чем при ИЛАГ [175].

Лечение больных ЛАГ, связанной с ЗСТ, должно проводиться по тому же алгоритму, что и терапия ИЛАГ (см. рис. 2). Эта рекомендация основана на том, что больные с ЗСТ участвуют в крупных РКИ с регулярной оценкой эффективности терапии ЛАГ, включая комбинированную терапию.

При анализе подгруппы больных с ССД, включенных в РКИ с применением бозентана, мацитентана, силденафила, риоцигуата и подкожного трепростинила, показана их эффективность. В некоторых из этих исследований отмечена более низкая эффективность терапии при ЛАГ, связанной с ЗСТ, чем при ИЛАГ [340]. При выборе терапии ЛАГ на фоне ССД и связанной с ней генерализованной микроангиопатии должны учитываться и другие сосудистые нарушения, такие как ulcerация фаланг пальцев в прошлом и настоящем.

В 3-месячном РКИ с участием больных ЛАГ, связанной с ЗСТ, при постоянной внутривенной терапии эпопростенолом отмечено улучшение переносимости физической нагрузки и гемодинамики

и уменьшение выраженности симптомов [222]. Однако при ретроспективном анализе установлено лучшее влияние внутривенного эпопростенола на выживаемость больных ИЛАГ по сравнению с ЛАГ, связанной с ССД. Это может быть обусловлено (по крайней мере частично) сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые поражения.

ССД сама по себе не должна расцениваться как противопоказание к трансплантации легких [341]. Рекомендуется многопрофильный подход, позволяющий улучшить ведение больных ССД до, во время и после хирургического вмешательства [341]. Показания и противопоказания к трансплантации легких должны быть адаптированы к особенностям ССД с отдельным вниманием на патологию желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, заболевания тонкого кишечника), сердечно-сосудистой системы, почек и кожи.

Рекомендации по ведению ЛАГ, связанной с ЗСТ, приведены в табл. 26.

7.4. Легочная артериальная гипертензия, связанная с портальной гипертензией

ЛАГ, связанная с портальной гипертензией (ПГ), обозначается как ПоЛГ. Это состояние не следует путать с гепатопульмональным синдромом, который характеризуется патологической дилатацией легочных сосудов и гипоксемией [342]. Однако возможен перекрест этих заболеваний [343]. Как следует из названия, ПоЛГ связана с наличием ПГ, но не всегда с наличием заболевания печени. Однако поскольку наиболее частой причиной ПГ является цирроз печени, ПоЛГ чаще всего встречается именно при этом заболевании. ЛАГ развивается примерно у 1–5 % пациентов с ПГ [344], и риск ее развития, скорее всего, не зависит от этиологии цирроза печени и степени нарушения печеночной функции [345]. Описаны некоторые генетические факторы риска, но патогенетическая связь между портальной и легочной гипертензией по-прежнему неясна.

7.4.1. Диагностика

В целом симптомы ПоЛГ аналогичны симптомам большинства других форм ЛАГ; ведущим симптомом является прогрессирующая одышка при физической

Таблица 26
Рекомендации по легочной артериальной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани

Table 26
Recommendations for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Для больных ЛАГ, связанной с ЗСТ, рекомендуется такой же терапевтический алгоритм, что и при ИЛАГ	I	C	[46]
У бессимптомных больных с ССД рекомендуется выполнение ЭхоКГ в покое в качестве скринингового исследования с последующим ежегодным измерением DL _{CO} , биомаркеров и ЭхоКГ	I	C	[46]
При всех случаях предположительной ЛАГ, связанной с ЗСТ, рекомендуется КПОС	I	C	[46, 327]
При предрасположенности к тромбозу вопрос о назначении пероральных антикоагулянтов решается индивидуально	IIb	C	[175, 339]

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЗСТ – заболевания соединительной ткани; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ССД – системная склеродермия; ЭхоКГ – эхокардиография; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ^a – класс рекомендации; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

нагрузке. Клиническая картина может меняться при наличии фонового заболевания печени и в зависимости от его тяжести. Диагностика ПолГ основана на тех же рекомендациях, что и диагностика других форм ЛГ, но при этом надо учитывать, что одновременное присутствие портальной гипертензии и ЛГ не означает, что у этих больных есть ПолГ [344]. Для оценки тяжести заболевания, гемодинамического профиля и исключения других потенциальных причин ЛГ (заболевания левых отделов сердца, бронхолегочные заболевания, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – ХТЭЛГ) необходим полный диагностический поиск с применением КПОС. У больных с ПолГ, как правило, отмечаются более высокий сердечный индекс и более низкое ЛСС, чем при ИЛАГ [347], но возможны и другие варианты.

7.4.2. Терапия

Риск летального исхода при ПолГ не менее высок, чем при ИЛАГ [347, 348], поэтому такие больные должны направляться в специализированные центры с опытом ведения как ЛАГ, так и заболеваний печени. В целом лечение проводится по тем же принципам, что и при других формах ЛАГ, но с важными примечаниями. У лиц с ПолГ нередко отмечается повышенный риск кровотечений, поэтому применение антикоагулянтов обычно не рекомендуется. При ПолГ следует избегать назначения β -блокаторов, которые нередко используются для снижения ПГ, поскольку в данной популяции при использовании этих препаратов ухудшается гемодинамика и физическая толерантность [349].

Лица с ПолГ исключены практически из всех РКИ в области ЛАГ, кроме исследования PATENT, в которое включены пациенты с ПолГ ($n = 13$). В единичных сообщениях показано, что у больных ПолГ можно использовать АРЭ, ингибиторы ФДЭ-5, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы и аналоги простаглицина [214, 350–356]. Некоторые из этих препаратов, такие как бозентан, обладают гепатотоксичностью, однако следует заметить, что бозентан может накапливаться в организме только при тяжелом нарушении печеночной функции (например, классы В и С по Чайлд–Пью) [356]. Новые

АРЭ (амбрисентан и мацитентан) имеют теоретическое преимущество перед бозентаном, поскольку у них отмечен меньший риск гепатотоксичности [194, 201, 357], но они не оценивались должным образом при ПолГ.

Наличие ПолГ крайне важно для больных, ожидающих трансплантацию печени [358]. Легкая ЛГ с нормальным или почти нормальным ЛСС при высоком СВ обычно хорошо переносится и исчезает после трансплантации [359]. В отличие от ПолГ, ЛАГ расценивается как серьезный фактор риска при трансплантации печени. В ряде наблюдений в клинике Мейо риск летальности у больных с ДЛА_{ср.} ≥ 50 мм рт. ст. составил 100 %, а у больных с ДЛА_{ср.} 35–50 мм рт. ст. и ЛСС ≥ 250 дин / с / см⁵ – 50 % [359]. Таким образом, при подготовке больного к трансплантации печени необходим скрининг для выявления признаков ЛГ даже при отсутствии соответствующих клинических симптомов. В недавнем прошлом ЛАГ рассматривалась как противопоказание к трансплантации печени, однако согласно отдельным сообщениям, в случае предварительной терапии специфическими препаратами для лечения ЛАГ улучшался исход трансплантации печени [360–363]. Однако пока доказательств для разработки общих рекомендаций по этой проблеме недостаточно и решение о трансплантации должно приниматься многопрофильным коллективом специалистов в экспертных центрах. В единичных специализированных центрах для тщательно отобранных больных предлагается трансплантация комплексов «печень–легкие» или «печень–сердце–легкие» [364].

Рекомендации по ведению больных ЛАГ на фоне ПолГ приведены в табл. 27.

7.5. Легочная артериальная гипертензия, связанная с инфекцией вирусом иммунодефицита человека

При применении терапии высокоактивными антиретровирусными препаратами (НААРТ) и агрессивном ведении оппортунистических инфекций повысилась продолжительность жизни больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [366, 367]. Вследствие этого спектр осложнений ВИЧ-инфекции переместился в сторону отдаленных последствий, к которым также относится

Таблица 27
Рекомендации по легочной артериальной гипертензии, связанной с портальной гипертензией
Table 27
Recommendations for pulmonary arterial hypertension associated with portal hypertension

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Больным с симптомами заболеваниями печени или ПГ и у всех кандидатов на трансплантацию печени рекомендуется ЭхоКГ для оценки ЛГ	I	B	[344]
При ЛАГ, связанной с ПГ, больные должны направляться в центры с опытом лечения обоих заболеваний	I	C	[344]
Терапевтический алгоритм при других формах ЛАГ должен использоваться и при лечении ЛАГ, связанной с ПГ, с учетом тяжести поражения печени	I	C	[214, 350–356]
При ЛГ, связанной с ПГ, не рекомендуется назначать антикоагулянты	III	C	[365]
Трансплантация печени может выполняться у отдельных больных с хорошим ответом на терапию ЛАГ	IIb	C	[361–363]
Трансплантация печени противопоказана больным с тяжелой и неконтролируемой ЛАГ	III	C	[361–363]

Примечание: ПГ – портальная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

ЛАГ. Весьма вероятно, что при современной HAART также улучшилась выживаемость и снизилась частота ЛАГ, связанной с ВИЧ [368]. Суммация этих эффектов в последние десятилетия привела к стабильной частоте ЛАГ у ВИЧ-инфицированных больных. В популяционном исследовании [369] показано, что минимальная распространенность ЛАГ, связанной с ВИЧ-инфекцией, составила 0,46 %, что очень близко к ее распространенности в эру до HAART. Патогенез ЛАГ, связанной с ВИЧ, остается неясным. Отсутствие вирусных частиц в комплексных плексиформных повреждениях у таких больных позволяет предположить не прямое воздействие вирусной инфекции на воспалительные и ростовые факторы, играющие роль триггера у предрасположенных больных.

7.5.1. Диагностика

ЛАГ, связанная с ВИЧ, характеризуется теми же клиническими проявлениями, что и ИЛАГ. К моменту постановки диагноза у большинства больных отмечается III или IV ФК по классификации сердечной недостаточности Нью-йоркской ассоциации сердца (*New York Heart Association* – NYHA). У таких больных могут выявляться и другие факторы риска развития ЛАГ, например, заболевания печени (хронический вирусный гепатит В и С), воздействие лекарств или токсинов, либо ЛГ может быть связана с внутривенным употреблением наркотиков. ЛАГ, связанная с ВИЧ, чаще развивается у мужчин, употреблявших внутривенные наркотики. По результатам исследований на животных показано, что аддитивное воздействие кокаина при ВИЧ-инфекции может приводить к легочной артериопатии. Больные ВИЧ с отсутствием соответствующих симптомов не нуждаются в скрининге по поводу ЛАГ из-за низкой частоты встречаемости этого осложнения. Однако больным с неясной одышкой необходимо выполнять ЭхоКГ для диагностики сердечно-сосудистых осложнений ВИЧ-инфекции, таких как миокардит, кардиомиопатия или ЛАГ. Для подтверждения диагноза ЛАГ, связанной с ВИЧ, обязательны КПОС и исключение заболеваний левых отделов сердца [369]. ЛАГ у ВИЧ-инфицированных больных является самостоятельным фактором риска летального исхода.

7.5.3. Терапия

При отсутствии отдельных рекомендаций лечение ЛАГ, связанной с ВИЧ, должно проводиться по тем же

рекомендациям, что и ИЛАГ, параллельно с HAART. В многофакторном анализе самостоятельным прогностическим фактором выживаемости явились сердечный индекс $> 2,8$ л / мин / м² и число CD4-лимфоцитов > 200 клеток / мл [225]. Антикоагулянтная терапия обычно не рекомендуется из-за повышенного риска кровотечений, нередких проблем с комплаентностью больных и лекарственного взаимодействия. Пациенты с ЛАГ, связанной с ВИЧ, как правило, не отвечают на острый тест вазодилатации и поэтому не должны лечиться БКК [189]. В неконтролируемых исследованиях высказывалось предположение, что при приеме простациклинов могут улучшиться физическая толерантность и гемодинамика и уменьшиться клинические проявления у больных ЛАГ, связанной с ВИЧ [218]. В открытом исследовании [370] сообщалось о положительном результате лечения больных ЛАГ, связанной с ВИЧ, бозентаном по всем показателям эффективности, включая 6-МШТ и инвазивную оценку гемодинамики. Некоторые больные ЛАГ, связанной с ВИЧ, участвовали в РКИ с использованием амбрисентана [194]. Гепатотоксичность препарата была такой же, как и при других формах ЛАГ. Интерпретация этих результатов затруднена из-за небольшого объема выборки и открытого дизайна исследований. При назначении силденафила одновременно с ритонавиром и саквинавиром дозу необходимо уменьшать из-за межлекарственных взаимодействий. ВИЧ-инфекция обычно является противопоказанием к трансплантации, хотя в некоторых центрах внедрены специальные программы. Следует отметить, что описаны случаи обратимости ЛАГ, связанной с ВИЧ, на фоне HAART и другой специфической терапии. Указанные данные, наряду со снижением распространенности ЛАГ, связанной с ВИЧ, в настоящее время могут свидетельствовать о том, что при агрессивном ведении у ВИЧ-инфицированных больных улучшаются исходы этого заболевания. Для выяснения причин такого течения ВИЧ-инфекции требуются дальнейшие исследования.

Рекомендации по ведению больных ЛАГ, связанной с ВИЧ, приведены в табл. 28.

7.6. Легочная веноокклюзионная болезнь и легочный капиллярный гемангиоматоз

ЛВООБ и легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ) являются редкими состояниями, но все чаще диагностируются как причины ЛГ [92, 371]. Пато-

Таблица 28

Рекомендации по легочной артериальной гипертензии, связанной с вирусом иммунодефицита человека Table 28 Recommendations for pulmonary arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus infection

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
У больных с бессимптомной ВИЧ-инфекцией для выявления ЛГ не рекомендуется проведение ЭхоКГ-скрининга	III	C	[369]
С учетом сопутствующих заболеваний и межлекарственных взаимодействий у больных ЛАГ, связанной с ВИЧ-инфекцией, должен применяться тот же терапевтический алгоритм, что и при других формах ЛАГ	IIa	C	[194, 367]
Антикоагулянты не рекомендуются из-за недостаточной информации о соотношении риска и эффективности	III	C	[175, 367]

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ЭхоКГ – эхокардиография; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

морфологические признаки ЛКГ отмечаются у 73 % пациентов с ЛВОБ и, наоборот, патоморфологические признаки ЛВОБ встречаются у 80 % лиц с ЛКГ [372]. Сходство морфологических и клинических характеристик и риск лекарственно-индуцированного отека легких на фоне лечения ЛАГ [371, 372] свидетельствуют о том, что существует перекрест этих заболеваний; предполагается, что ЛКГ является вторичным ангиопролиферативным процессом, вызванным посткапиллярной обструкцией при ЛВОБ, а не самостоятельным заболеванием [6, 372]. Таким образом, в современной классификации ЛВОБ и ЛКГ объединены в отдельную группу (см. табл. 4, группа 1') из-за их морфологического, генетического и клинического сходства и отличий от ЛАГ [6].

Истинная распространенность ЛВОБ / ЛКГ остается неизвестной, т. к. многие случаи неверно диагностируются как ЛАГ [374]. Доля идиопатических случаев ЛАГ, которые в действительности соответствуют критериям ЛВОБ / ЛКГ, вероятно, составляет около 10 % (минимальные расчетные частота и распространенность ЛВОБ / ЛКГ составляют < 1 случая на 1 млн) [92, 374]. В отличие от ИЛАГ, ЛВОБ чаще встречается у мужчин, при этом прогноз ее более неблагоприятный [371]. Сообщается о семейных случаях ЛВОБ, но у таких больных редко обнаруживаются мутации *VMPR2* [28, 371, 375]. Хотя ЛАГ, связанная с мутациями в гене *VMPR2*, наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, семейные случаи ЛВОБ / ЛКГ встречаются чаще у молодых братьев и сестер одного поколения, родившихся от здоровых родителей, что свидетельствует о рецессивном типе наследования [28]. Как и при ЛАГ, в случае ЛВОБ / ЛКГ течение других заболеваний (ССД, ВИЧ-инфекции и т. д.) может либо осложняться, либо развиваться при воздействии лекарств или токсинов (циклофосфамид, митомицин и т. д.).

7.6.1. Диагностика

Диагноз ЛВОБ / ЛКГ с высокой вероятностью можно поставить по сочетанию клинических симптомов, результатов физикального обследования, бронхоскопии и лучевого обследования [371]. Такой неинвазивный подход позволяет избежать биопсии легкого, которая является «золотым стандартом» гистологической диагностики ЛВОБ / ЛКГ, но теперь в большинстве случаев не рекомендуется [371]. При наследственных случаях заболевания для постановки диагноза ЛВОБ / ЛКГ достаточно выявить биаллельную мутацию в гене эукариотического фактора инициации трансляции 2- α -киназа-4 (*EIF2AK4*) без гистологической верификации болезни [28, 376]. Большинство больных жалуются на одышку при физической нагрузке и утомляемость — клинические симптомы, неотличимые от ЛАГ [371, 374]. При врачебном осмотре можно обнаружить утолщение ногтевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек, а при аускультации легких — двустороннюю крепитацию в нижних отделах, нетипичную для ЛАГ [371]. По результатам серийных наблюдений показано, что

у лиц с ЛВОБ / ЛКГ более выражена гипоксемия, чем при других формах ЛАГ [92, 371]. Это можно объяснить наличием хронического интерстициального отека легких и пролиферацией легочных капилляров, характерных для ЛВОБ / ЛКГ.

На рентгенограмме легких, помимо других признаков ЛГ, выявляются линии Керли типа В, увеличение лимфатических узлов средостения и периферические интерстициальные инфильтраты [92, 371]. Наиболее предпочтительным методом диагностики является КТВР грудной клетки. К типичным признакам, позволяющим заподозрить ЛВОБ / ЛКГ, относятся субплевральные септальные утолщения, центрилобулярные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и лимфоаденопатия средостения [92, 371]. Сочетание этих признаков при наличии ЛАГ обладает 100%-ной специфичностью и 66%-ной чувствительностью для ЛВОБ / ЛКГ. Помимо этого, наличие указанных признаков тесно коррелирует с риском развития отека легких на фоне приема лекарств для лечения ЛАГ. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (ВПСЛ) для дифференциальной диагностики между ЛВОБ / ЛКГ и ИЛАГ неинформативна [377].

Поскольку ЛВОБ / ЛКГ может сопровождаться скрытым альвеолярным геморрагическим синдромом, в диагностике целесообразно использовать бронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем. В ретроспективном исследовании [378] проанализированы результаты анализа бронхоальвеолярного лаважа, выполненного у больных с ЛАГ или ЛВОБ / ЛКГ ($n = 19$). В отличие от ИЛАГ, при ЛВОБ ($n = 8$) выявлено значительное повышение цитоза, более высокое содержание нагруженных гемосидерином макрофагов, а также значительное повышение суммы баллов по шкале *Golde*.

Гемодинамические проявления ЛВОБ аналогичны таковым при ИЛАГ [92, 371]. Важно, что давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) при этом остается почти всегда нормальным, поскольку патологические изменения появляются в мелких венулах и капиллярах и не затрагивают более крупные легочные вены [92, 371]. Тест вазореактивности может осложняться развитием острого отека легких [92, 371].

7.6.2. Терапия

В настоящее время лекарственная терапия при ЛВОБ / ЛКГ отсутствует [92]. Необходимо помнить, что вазодилататоры, в особенности внутривенный эпопростенол, при ЛВОБ / ЛКГ должны использоваться с крайней осторожностью из-за высокого риска тяжелого лекарственно-индуцированного отека легких [92, 373]. В то же время опубликованы сообщения о стойком клиническом улучшении у отдельных больных, получавших такую терапию [379]. В целом рекомендуются высокие дозы диуретиков, кислородотерапия и эпопростенол с медленным повышением дозы [379]. Таким образом, лечение больных с ЛВОБ / ЛКГ должно осуществляться только в специализированных центрах с большим опытом ведения ЛГ, а пациентов следует

полностью информировать о рисках терапии. В рамках клинических исследований обсуждается применение ингибиторов ангиогенеза, таких как интерферон- α -2a, но пока эти препараты не рекомендованы в клинической практике [379]. Единственным методом лечения ЛВОБ / ЛКГ является трансплантация легких. Сообщения о рецидивах болезни после трансплантации в литературе отсутствуют. Больные с ЛВОБ / ЛКГ, которым показана трансплантация легких, должны направляться в трансплантационные центры сразу после постановки диагноза [379].

Рекомендации по ведению больных с ЛВОБ / ЛКГ приведены в табл. 29.

8. Легочная гипертензия, связанная с заболеваниями левых отделов сердца (группа 2)

ЛГ является нередким осложнением заболеваний левых отделов сердца, обычно проявляется как симптом основного заболевания [4, 380] и связана с его тяжестью. ЛГ может осложнять любое заболевание левых отделов сердца, например клапанные поражения или ВПС. Однако ЛГ наиболее хорошо изучена у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при сохранной или сниженной фракции выброса. Присоединение ЛГ к заболеванию левых отделов сердца приводит к утяжелению симптоматики и ухудшению физической толерантности, а также ухудшает прогноз заболевания [4, 380, 381]. В отличие от ЛАГ, больные ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, особенно с ХСН при сохранной фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), – это, как правило, лица пожилого возраста, чаще женщины, с преобладанием сердечно-сосудистых заболеваний [382] и в большинстве, если не во всех случаях, – с метаболическим синдромом [383].

Истинная распространенность ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, при ХСН неизвестна, в основном из-за того, что в эпидемиологических исследованиях определение ЛГ основывалось на показателях ЭхоКГ с разными пороговыми значениями [4, 384]. Параметры инвазивной гемодинамики приведены в небольшом числе одноцентровых исследований [4]. В ретроспективном анализе, выполненном в одном крупном центре по ЛГ, забо-

левание левых отделов сердца были диагностированы как причина ЛГ у 36 % всех больных, направленных в этот центр, среди которых у 55 % ЛГ была «пассивной», т. е. транспульмональный градиент давления (ТГД) составил < 12 мм рт. ст. [151, 385].

ЛГ при заболеваниях левых отделов сердца развивается в ответ на пассивную обратную передачу давления наполнения, которая в основном зависит от диастолической функции ЛЖ, усиленной за счет индуцированной физической нагрузки митральной регургитации и утраты растяжимости ЛА [4]. У некоторых больных эти чисто механические компоненты венозного застоя могут вызывать констрикцию легочных сосудов, снижение выработки оксида азота, повышенную экспрессию эндотелина, снижение чувствительности к натрийуретическому пептиду и уменьшение индуцированной им вазодилатации, а также сосудистое ремоделирование [4, 380, 386]. Все эти факторы приводят к дальнейшему нарастанию ДЛА_{ср.} при избыточном повышении ДЗЛК, что в итоге вызывает патологические изменения легочных сосудов, повышение постнагрузки на ПЖ и ПЖ-недостаточность [4].

Разные определения ЛГ и различия между пре- и посткапиллярной ЛГ основаны на пороговых значениях давления. Это объясняет, почему для разграничения «пассивной» (ТГД < 12 мм рт. ст.) и «реактивной» (ТГД ≥ 12 мм рт. ст.) ЛГ используется ТГД, т. е. разница между ДЛА_{ср.} и ДЗЛК [151]. Однако это определение и связанная с ним терминология неудовлетворительны в том смысле, что термин «непропорциональная» ЛГ, связанный с заболеваниями левых отделов сердца, нередко применяется для характеристики больных с выраженными нарушениями легочной циркуляции [4, 151]. В идеале больные данной категории должны определяться по гемодинамическому параметру, который мог бы не только служить маркером болезни и не зависеть от изменений ДЗЛК и ударного объема, но и учитывать пульсирующий характер легочной циркуляции [4, 81].

На ТГД влияют все компоненты ДЛА_{ср.}, включая поток, сопротивление и давление наполнения левых отделов сердца [4, 81, 82]. Диастолическое ДЛА при любом уровне ударного объема меньше зависит от ДЗЛК, чем ДЛА и ДЛА_{ср.} [4, 81].

Таблица 29
Рекомендации по ведению пациентов с легочной веноокклюзионной болезнью и легочным капиллярным гемангиоматозом

Recommendations for pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomas

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Диагноз ЛВОБ / ЛКГ должен основываться на сочетании клинических данных, физикального обследования, данных бронхоскопии и рентгенологического обследования	I	C	[92, 371, 378]
Для подтверждения диагноза наследственной ЛВОБ / ЛКГ при отсутствии гистологических данных рекомендуется выявление биаллельной мутации EIF2AK4	I	B	[28, 376]
Сразу после установления диагноза ЛВОБ / ЛКГ рекомендуется направлять больных в трансплантационный центр	I	C	[371]
Больные с ЛВОБ / ЛКГ должны лечиться и наблюдаться только в центрах с большим опытом ведения пациентов с ЛГ в связи с риском отека легких после начала терапии ЛАГ	IIa	C	[371, 373, 379]

Примечание: ЛВОБ – легочная веноокклюзионная болезнь; ЛКГ – легочный капиллярный гемангиоматоз; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; EIF2AK4 – эукариотический фактор инициации трансляции 2- α -киназа-4; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

Недавно исследовано значение диастолического градиента давления (ДГД) и ТГД для прогнозирования исхода ХСН [83, 385, 388]. В одноцентровом исследовании [385] ($n = 3\ 107$) более неблагоприятный прогноз в подгруппе больных с ТГД > 12 мм рт. ст. был связан с ДГД ≥ 7 мм рт. ст. В исследовании [387] у больных с фракцией выброса ЛЖ $< 40\%$ ($n = 463$) прогностическим фактором летального исхода явилось ЛСС ($p < 0,01$): у лиц с ЛСС ≥ 3 WU отмечен более высокий риск смерти. Однако у больных с ТГД выше или ниже 12 мм рт. ст. риск летального исхода не различался [83]; это означает, что ТГД менее надежно, чем ЛСС, позволяет прогнозировать исход ЛГ. Интересно, что по сообщению авторов, самостоятельным прогностическим фактором стала растяжимость ЛА. В других исследованиях это наблюдение подтверждено и выдвинуто предположение, что при ХСН растяжимость ЛА нарушается [389] даже при отсутствии ЛГ [390]. В США у 22,6 % из 25 450 больных, перенесших трансплантацию легких, ТГД составил > 12 мм рт. ст. [83]. В этой особой когорте больных ДГД не являлся фактором неблагоприятного прогноза ни на одном уровне исследования. Еще в одном недавнем исследовании сообщается о недостаточном прогностическом значении ДГД даже после устранения существенных методологических недостатков [391]. Несмотря на недостатки, связанные с ретроспективным характером, в этих исследованиях не получено четкого ответа на вопрос о том, какой параметр является наилучшим показателем прогноза при ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца. Таким образом, чтобы не противоречить общему определению ЛГ, рекомендуется ис-

пользовать сочетание ДГД и ЛСС для выявления разных типов ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца – изолированной посткапиллярной ЛГ и комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ (табл. 30).

8.1. Диагностика

При заболеваниях левых отделов сердца и особенно при ХСН наличие ЛГ можно легко заподозрить, используя пошаговый подход, который сочетает клинические симптомы, типичные данные ЭхоКГ и другие диагностические методы, такие как ЭКГ и визуализационные методики. Несмотря на отсутствие специфических признаков, способных дифференцировать ЛГ, связанную с заболеваниями левых отделов сердца, и прекапиллярную ЛГ, присутствие одновременно нескольких факторов риска и симптомов должно вызвать подозрение на наличие ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца (см. табл. 30). ЛГ следует заподозрить у больных с симптомами, необъяснимыми другими причинами, с признаками ПЖ-недостаточности и сопутствующими заболеваниями, сопровождаемыми ЛГ (синдром ночного апноэ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе) и при наличии факторов риска ЛАГ.

В настоящее время у лиц с ХСН с сохраненной фракцией выброса не стандартизованы пробы с нагрузкой жидкостью и физической нагрузкой для выявления ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, а также не установлены нормальные значения этих проб, что не позволяет разработать

Таблица 30
Примеры ключевых факторов легочной гипертензии группы 2
Table 30
Examples of key factors suggestive of group 2 pulmonary hypertension

Клинические проявления	ЭхоКГ-признаки	Другие признаки
Возраст > 65 лет	Анатомические нарушения левых отделов сердца: <ul style="list-style-type: none"> патология клапанов левых отделов сердца расширение ЛА $> 4,2$ см оттеснение межпредсердной перегородки вправо дисфункция ЛЖ концентрическая гипертрофия ЛЖ и / или увеличение массы ЛЖ 	ЭКГ: <ul style="list-style-type: none"> гипертрофия ЛЖ и / или гипертрофия / дилатация левого предсердия мерцание / трепетание предсердий блокада левой ножки пучка Гиса наличие зубца Q
Симптомы недостаточности ЛЖ	Допплеровские показатели повышения давления наполнения: <ul style="list-style-type: none"> увеличение E / e' патология митрального потока 2–3-го типа 	Другие признаки: <ul style="list-style-type: none"> линии Керли типа В плевральный выпот отек легких увеличение ЛА
Симптомы метаболического синдрома	Отсутствие: <ul style="list-style-type: none"> дисфункции ПЖ среднесистолических пиков потока в ЛА перикардального выпота 	
Заболевания сердца в настоящее время или в анамнезе		
Постоянная форма мерцательной аритмии		

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография; ЭКГ – электрокардиография; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; E / e' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (E) к усредненной максимальной тканевой скорости (e') раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана; ЛА – легочная артерия.

четкие рекомендации для клиницистов. Кроме того, выдвинуто предположение, что у больных с ЛАГ в ответ на нагрузку жидкостью может развиваться патологическое повышение ДЗЛК [77].

Показания для КПОС у больных с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, которая выполняется желательно в стабильном состоянии, приведены в табл. 10.

8.2. Терапия

Главная цель терапии ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, — улучшение течения фонового заболевания, прежде чем будет обсуждаться специфическая терапия ЛГ. Это включает коррекцию клапанной патологии сердца при наличии соответствующих показаний и активной терапии ХСН со сниженной систолической функцией [4, 392]. У некоторых больных состояние можно улучшить с помощью неспецифических вазодилататоров, таких как нитраты и гидралазин, хотя доказательства в пользу такого подхода ограничены [4, 392]. При тяжелой ХСН крайне важно уменьшить нагрузку объемом, однако при этом может потребоваться инвазивное мониторирование [4, 393]. Помимо этого, при имплантации в ЛЖ аппарата вспомогательного кровообращения снижается легочное давление благодаря разгрузке ЛЖ без повышения риска постимплантационной недостаточности ПЖ [4, 394, 395]. Также следует контролировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [4, 392]. Необходимо выявлять и лечить сопутствующие заболевания, которые могут осложниться ЛГ, — ХОБЛ, синдром ночного апноэ и ТЭЛА. Надежные доказательные рекомендации для лечения ЛГ при ХСН с сохранной фракцией выброса в настоящее время отсутствуют [392].

Целесообразность назначения специфической терапии для лечения ЛАГ больным с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, подтверждена в острых или краткосрочных исследованиях с применением простаноидов, АРЭ и ингибиторов ФДЭ-5. В большинстве этих исследований сообщается об улучшении гемодинамики, физической толерантности и симптомов [4, 396]. В то же время эти исследования несут существенные методологические недостатки (малый размер выборки, одноцентровой дизайн, нечетко описанный процесс рандомизации или ее отсутствие), что не позволяет получить достаточные доказательства в поддержку применения этих лекарств в клинической практике [4]. Кроме того, отсутствуют доказательства того, что острые изменения легочной гемодинамики могут иметь значение за пределами «большой» хирургии, такой как трансплантация сердца и / или имплантация аппарата вспомогательного кровообращения в ЛЖ [4, 380].

В недавно опубликованном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании [397] больные ЛГ с обусловленной систолической ХСН ($n = 201$) были рандомизированы в 4 группы для сравнения эффективности 3 разных доз риоцигуата (0,5; 1 и 2 мг 3 раза в день) и плацебо в течение 16 нед. Ни одна доза не привела к улучшению основного конечного показателя (изменение ДЛА_{ср.} через 16 нед. лечения) по сравнению с плацебо [397].

В настоящее время проводятся 2 многоцентровых клинических исследования с участием больных с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, получающих силденафил (SilHF (NCT01616381)) и мацитантан (*Melody-1* (NCT02070991)); последнее является единственным исследованием, в котором требуется подтверждение диагноза с помощью КПОС.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют новые доказательства в пользу применения препаратов для лечения ЛАГ у больных с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, частично из-за отсутствия исследований, стратифицировавших больных по типу ЛГ и направленных непосредственно на это заболевание. Необходимо планировать такие исследования для удовлетворения существующих медицинских потребностей, и в них следует включать больных с комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ.

Таблица 31
Рекомендации по ведению больных с легочной гипертензией, связанной с заболеваниями левых отделов сердца

Table 31
Management of pulmonary hypertension in left heart disease

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
До обследования по поводу ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, рекомендуется оптимизировать лечение основного заболевания	I	B	[396]
До обследования по поводу ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, рекомендуется исключить другие причины ЛГ (например, ХОБЛ, синдром ночного апноэ, ТЭЛА, ХТЭЛГ) и начать лечение выявленных заболеваний	I	C	[344]
После оптимизации объема крови рекомендуется провести инвазивное обследование по поводу ЛГ	I	C	
Больные ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, и тяжелыми прекапиллярными нарушениями (высокими ДГД и / или ЛСС) должны направляться в экспертный центр по лечению ЛГ для полного обследования и подбора терапии	Ila	C	
При ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, не установлена роль теста вазореактивности, кроме кандидатов на трансплантацию сердца и / или имплантацию устройств для вспомогательного кровообращения в ЛЖ	III	C	[396]
При ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, не рекомендуется специфическая терапия ЛАГ	III	C	[396]

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ДГД – диастолический градиент давления; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ЛЖ – левый желудочек; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

Таблица 32
Гемодинамическая классификация легочной гипертензии, связанной с заболеваниями легких [9]
Table 32
Haemodynamic classification of pulmonary hypertension due to lung disease [9]

Термин	Гемодинамические критерии (при КПОС)
ХОБЛ / ИЛФ / КЛФЭ:	ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.:
• без ЛГ	< 25
• + ЛГ	≥ 25
• + тяжелая ЛГ	> 5
	или
	≥ 25 при низком СВ (< 2,5 л / мин), не связанном с другими причинами

Примечание: КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; КЛФЭ – комбинация легочного фиброза и эмфиземы; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; ЛГ – легочная гипертензия; СВ – сердечный выброс.

Рекомендации по ведению пациентов с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, приведены в табл. 31.

9. Легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями легких и / или гипоксемией (группа 3)

Патоморфология, патофизиология и эпидемиология этих состояний описаны в разделе 4. Наиболее частыми заболеваниями легких, осложняющимися ЛГ, являются ХОБЛ, ИЗЛ и комбинация легочного фиброза и эмфиземы (КЛФЭ). Редкие заболевания, такие как лангергансоподобный гистиоцитоз или саркоидоз, обсуждаются в табл. VIII электронной версии рекомендаций. При любом заболевании легких присоединение ЛГ сопровождается ухудшением переносимости физических нагрузок, утяжелением гипоксемии и укорочением выживаемости [398–400]. Тяжесть ЛГ обычно мало соответствует тяжести фонового легочного заболевания [401, 402]. Наиболее частыми индикаторами развития ЛГ у таких больных становятся непропорционально низкая DL_{CO} и низкое рСО₂ [401, 402].

Гемодинамическая классификация ЛГ, обусловленной заболеваниями легких, приведена в табл. 32 [20]. При тяжелой ЛГ следует исключать другие ее потенциальные причины (заболевания левых отделов сердца, ХТЭЛГ). У некоторых больных с заболеваниями легких и ЛГ, особенно при легком течении патологии и тяжелой ЛГ, трудно определить, обусловлена ли ЛГ болезнью легких или у пациента имеются одновременно две болезни – ЛАГ и хроническое легочное заболевание. Таких больных следует направлять в специализированные центры по ЛГ, где возможна экспертиза болезни легких.

9.1. Диагностика

У больных с бронхолегочными заболеваниями клинические симптомы ЛГ иногда трудно выявить. Кроме того, при легочных заболеваниях появление периферических отеков не всегда связано с присо-

единением ПЖ-недостаточности, а может быть вызвано влиянием гипоксемии и гиперкапнии на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Причиной ЛГ также могут становиться сопутствующие заболевания левых отделов сердца, которые нередко диагностируются у лиц с хроническими болезнями легких. Если у пациента симптомы заболевания более выражены, чем это ожидается по результатам легочных функциональных тестов, для выявления сопутствующих заболеваний левых отделов сердца или ЛГ такой пациент нуждается в дополнительном обследовании с использованием ЭхоКГ.

ЭхоКГ остается наиболее широко используемым неинвазивным диагностическим методом при подозрении на ЛГ. У больных с заболеваниями легких выполнение ЭхоКГ показано при клиническом подозрении на ЛГ либо для оценки сопутствующего заболевания левых отделов сердца. Следует отметить, что точность ЭхоКГ при выраженных легочных заболеваниях низка [403–405]. Больные с клиническими или ЭхоКГ-признаками тяжелой ЛГ и / или тяжелой дисфункции ПЖ должны быть направлены в специализированный центр по ЛГ.

Точный диагноз ЛГ основан на измерениях, сделанных во время КПОС. Потенциальными показаниями к КПОС у больных с выраженными заболеваниями легких являются:

- уточнение или исключение ЛГ перед хирургическим лечением (трансплантацией или хирургической редукцией объема легких);
- подозрение на ЛАГ или ХТЭЛГ;
- эпизоды ПЖ-недостаточности;
- неопределенные результаты ЭхоКГ при высокой клинической вероятности ЛГ и возможности проведения специфической терапии.

9.2. Терапия

В настоящее время специфическая терапия ЛГ, обусловленной заболеваниями легких, отсутствует. Показано, что длительная кислородотерапия частично замедляет прогрессирование ЛГ у больных ХОБЛ. Тем не менее ДЛА редко возвращается к нормальному уровню, а структурные изменения легочных сосудов необратимы [169]. При ИЗЛ влияние длительной кислородотерапии на скорость прогрессирования ЛГ менее определено.

Лечение традиционными вазодилататорами, такими как БКК, не рекомендуется, т. к. при этом может ухудшиться газообмен в связи с угнетением гипоксической легочной вазоконстрикции [406–408] и недостаточной эффективностью при длительном применении [409, 410].

Публикации об опыте применения специфической терапии для лечения ЛАГ крайне скудные, поэтому отсутствуют данные, полученные в РКИ, для подтверждения того, что при использовании лекарств для лечения ЛАГ улучшается клиническое состояние или исходы легочных заболеваний [411, 416].

Таким образом, пациенты с заболеваниями легких, осложненными ЛГ и гипоксемией, должны получать длительную кислородотерапию в соответствии с ре-

комендациями, существующими для больных ХОБЛ. Также следует оптимизировать терапию фонового легочного заболевания. Применение специфических лекарственных препаратов для лечения ЛАГ у больных с ЛГ, обусловленной заболеваниями легких, не рекомендуется. При подозрении на ЛАГ на фоне легочного заболевания (характеризуемого невыраженными изменениями легочной паренхимы, симптомами, не соответствующими нарушениям легочной механики, и гемодинамическим «фенотипом ЛАГ», т. е. тяжелой ЛАГ с высоким ЛСС и низким СВ) больные могут получать лечение в соответствии с рекомендациями, разработанными для ЛАГ, с учетом потенциального влияния сопутствующего заболевания легких на симптомы ЛАГ и ответ на терапию.

Рекомендации по ведению больных ЛГ, обусловленной заболеваниями легких, приведены в табл. 33.

10. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (группа 4)

ХТЭЛГ — это заболевание с обструкцией ЛА в результате тромбоэмболии крупного сосуда. Кумулятивная частота встречаемости ХТЭЛГ в течение 2 лет после перенесенного клинически значимого эпизода ТЭЛА составляет 0,1–9,1 % [417]. Большой разброс данного показателя, вероятно, обусловлен систематической погрешностью, связанной с направлением больных в экспертные центры, скудостью ранней симптоматики и трудностью дифференциальной диагностики острой ТЭЛА с симптомами ранее существовавшей ХТЭЛГ [418]. Несмотря на то, что ежегодная частота и распространенность ХТЭЛГ точно неизвестны, по некоторым данным, это состояние возникает примерно у 5 человек из 1 млн населения в год [419].

При дифференциальной диагностике ХТЭЛГ следует учитывать следующие заболевания: саркому ЛА, опухолевую эмболию, паразитозы (гидатидные кисты), эмболию инородным телом или приобретенный стеноз ЛА (см. табл. 4).

10.1. Диагностика

Согласно существующим доказательствам, рутинный скрининг больных, перенесших ТЭЛА, для выявления ХТЭЛГ нецелесообразен, т. к. значительное число ХТЭЛГ развивается без предшествующего эпизода острой ТЭЛА.

Средний возраст больных в момент постановки диагноза составляет 63 года; мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой [25]. У детей ХТЭЛГ встречается редко [287, 420]. В раннем периоде ХТЭЛГ клинические симптомы неспецифичны или отсутствуют, тогда как при развернутой стадии заболевания появляются признаки ПЖ-недостаточности. Все это делает диагностику ранней ХТЭЛГ крайне затруднительной; от появления первых признаков до постановки диагноза в экспертных центрах проходит в среднем 14 мес. [421]. Клинические проявления ХТЭЛГ похожи на симптомы острой ТЭЛА или ИЛАГ, однако при ХТЭЛГ чаще встречаются отек легких и кровохарканье, тогда как синкопальные состояния более характерны для ИЛАГ [422].

Диагностика ХТЭЛГ основывается на данных, полученных как минимум через 3 мес. эффективной антикоагулянтной терапии; это необходимо для дифференциальной диагностики с подострой ТЭЛА. К этим данным относятся ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. при ДЗЛК ≤ 15 мм рт. ст., дефекты перфузии при ВПСЛ и типичные диагностические признаки ХТЭЛГ при мультidetекторной КТ-ангиографии легких, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или ангиокинематографии — кольцевидные стенозы ЛА, сетевидные / щелевидные сужения просвета ЛА и хроническая тотальная окклюзия (мешковидные или конусовидные обрывы сосудов).

У некоторых пациентов, особенно при полной односторонней обструкции ЛА, в покое может быть нормальная легочная гемодинамика, несмотря на клинически значимое поражение. Такие лица также должны расцениваться как больные ХТЭЛГ и полу-

Таблица 33
Рекомендации по ведению больных с легочной гипертензией, связанной с заболеваниями легких
Table 33
Recommendations for pulmonary hypertension due to lung diseases

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Для неинвазивной диагностики при подозрении на ЛГ у лиц с заболеванием легких рекомендуется ЭхоКГ	I	C	[403, 405]
При ЭхоКГ-признаках тяжелой ЛГ и / или тяжелой дисфункции ПЖ рекомендуется ^d направление в специализированный центр	I	C	
При ЛГ, связанной с заболеваниями легких и хронической гипоксемией, рекомендуется оптимальное лечение основного легочного заболевания, включая длительную кислородотерапию	I	C	[169]
Пациентов с тяжелой ЛГ и / или тяжелой ПЖ-недостаточностью желательно направлять в специализированный центр для индивидуального подбора терапии	IIa	C	
Лицам с заболеваниями легких и подозрением на ЛГ не рекомендуется КПОС за исключением случаев, когда это необходимо для выбора дальнейшего лечения (например, трансплантации легких), исключения альтернативного диагноза (ЛАГ или ХТЭЛГ) или включения больного в клиническое исследование	III	C	[169]
При ЛГ, связанной с заболеваниями легких, не рекомендуется назначение лекарственных препаратов для лечения ЛАГ	III	C	[411–416]

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография; ПЖ – правый желудочек; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – эта рекомендация неприменима к больным с терминальной стадией заболевания, если они не являются кандидатами на трансплантацию легких.

чать соответствующее лечение. Терминология, которая адекватно описывала бы такое состояние, пока отсутствует.

Алгоритм диагностики ХТЭЛГ приведен на рис. 3. Несмотря на то, что методом выбора при диагностике острой ТЭЛА является КТ-ангиография, при подозрении на ХТЭЛГ для выявления данного заболевания первоочередным методом остается планарная ВПСЛ, которая обладает чувствительностью 96–97 % и специфичностью 90–95 % [47]. В отличие от ХТЭЛГ, при ИЛАГ и ЛВОБ при перфузионной сцинтиграфии обычно выявляются несегментарные дефекты либо нормальные показатели [377]. Работы последних лет позволяют предположить, что опытные эксперты могут надежно диагностировать ХТЭЛГ с помощью как ВПСЛ, так и современной КТ-ангиографии легких (для ВПСЛ чувствительность – 100 %, специфичность – 93,7 %, диагностическая точность – 96,5 %; для КТ-ангиографии – 96,1; 95,2; 95,6 % соответственно) [93, 423, 424].

Мультидетекторная КТ-ангиография легких стала общепризнанным методом подтверждения диаг-

ноза ХТЭЛГ [93], однако само по себе это исследование не может исключить ХТЭЛГ [47]. КТ-ангиография помогает выявить осложнения этого заболевания, такие как дилатация ЛА, приводящая к компрессии левой главной коронарной артерии и гипертрофии коллатералей бронхиальных артерий, что может становиться причиной кровохарканья.

При КТВР грудной клетки оценивается состояние легочной паренхимы и диагностируются эмфизема, патология бронхов или ИЗЛ, а также инфаркты легкого, мальформации сосудов и перикарда и деформации грудной клетки. Неравномерность перфузии проявляется как мозаичность паренхимы, при которой более темные участки соответствуют относительно снижению перфузии. Хотя мозаичный паттерн нередко встречается при ХТЭЛГ, он также наблюдается у 12 % больных ЛАГ [425]. МРТ легочных сосудов менее информативна, чем КТ [426], но этот метод, так же, как и конусно-лучевая КТ [427], ангиоскопия [428], внутрисосудистое ультразвуковое исследование или оптическая когерентная томография, могут использоваться лишь как дополнительные методы, в зависимости от опыта врачей и принятой местной практики.

Обязательным диагностическим методом является КПОС. Фактором долгосрочного прогноза является ЛСС, измеренное до и сразу после операции [429]. Заключительным этапом диагностики является селективная легочная ангиография в переднезадней и боковых проекциях, позволяющая выявить кольцевидные стенозы, сетевидные (щелевидные) сужения просвета и обрывы сосуда, неровности сосудистой стенки, полную обструкцию сосуда, а также коллатерали бронхиальных артерий; этот метод еще используется для предоперационной технической оценки.

10.2. Лечение

10.2.1. Хирургическое лечение

Наиболее предпочтительным видом лечения при ХТЭЛГ является легочная эндартерэктомия (ЛЭЭ) (рис. 4). В Европе в последние годы в отдельных центрах с большим числом таких операций внутрибольничная летальность при этом лечении составляет 4,7 % и даже ниже [430, 431]. У большинства больных в послеоперационном периоде значительно уменьшается выраженность симптомов и почти полностью нормализуется гемодинамика [430–432]. В отличие от эмболэктомии при острой ТЭЛА, при хирургическом лечении ХТЭЛГ требуется настоящая двухсторонняя эндартерэктомия через средний слой ЛА, которая выполняется в условиях глубокой гипотермии и выключения церебрального кровотока [431].

Возможность хирургического лечения ХТЭЛГ определяется многими факторами, которые трудно поддаются стандартизации. Они связаны с состоянием больного, опытом хирургов и доступным оборудованием. В целом критерии включают II–IV ФК по классификации ВОЗ и возможность хирургичес-

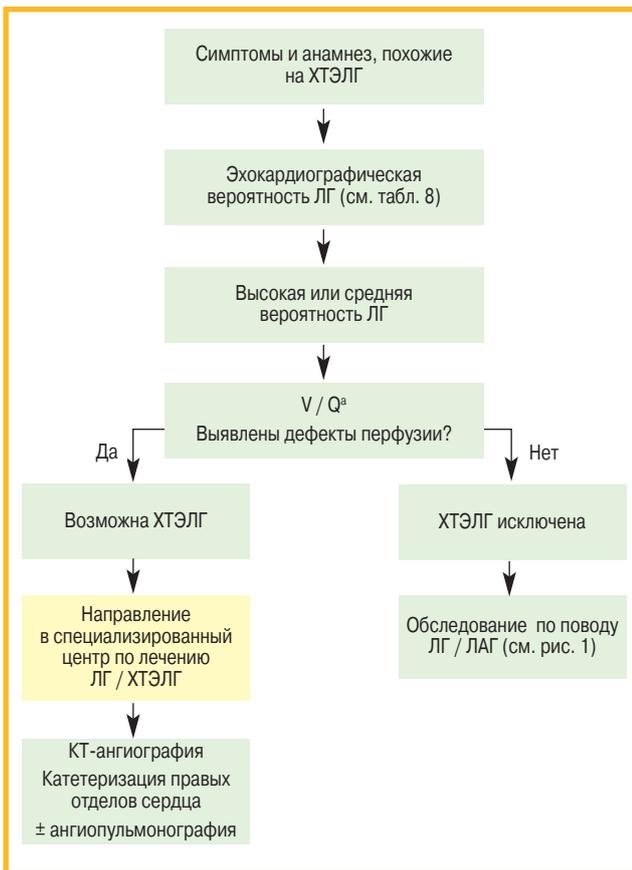


Рис. 3. Диагностический алгоритм при хронической тромбэмболической легочной гипертензии

Примечание: КТ – компьютерная томография; ХТЭЛГ – хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; V / Q – вентиляционно-перфузионное отношение; ^a – если компьютерная томография используется в качестве единственного диагностического метода, это может привести к ошибкам в диагностике ХТЭЛГ.

Figure 3. Diagnostic algorithm for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Notes. CT: computed tomography; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PAH: pulmonary arterial hypertension; PH: pulmonary hypertension; V/Q: ventilation/perfusion; ^a, CT pulmonary angiography alone may miss diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

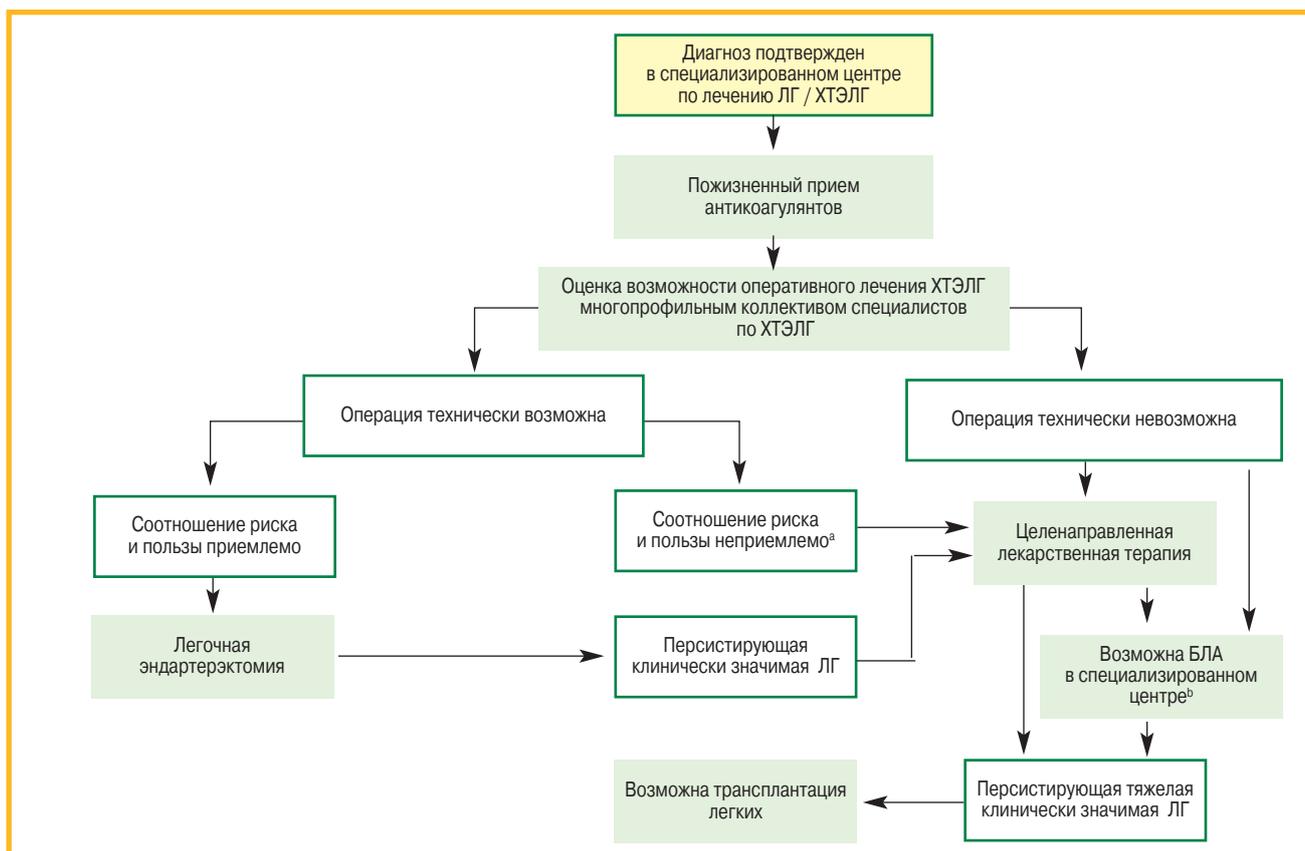


Рис. 4. Алгоритм лечения хронической тромбоземболической легочной гипертензии

Примечание: ХТЭЛГ – хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия; ЛГ – легочная гипертензия; БЛА – баллонная легочная ангиопластика; ^а – технически оперableм больным с неприемлемым соотношением риска и пользы возможно выполнение БЛА; ^б – в некоторых центрах лекарственная терапия и БЛА проводятся одновременно.

Figure 4. Treatment algorithm for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Notes. BPA: balloon pulmonary angioplasty; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PH: pulmonary hypertension; ^а, Technically operable patients with non-acceptable risk/benefit ratio can be considered also for BPA; ^б, In some centers medical therapy and BPA are initiated concurrently.

кого доступа к тромбам в главных, долевым и сегментарных ЛА. Пожилой возраст сам по себе не является противопоказанием к хирургическому лечению. В настоящее время отсутствуют пороговые значения ЛСС или параметры дисфункции ПЖ, которые могли бы служить препятствием к ЛЭЭ.

Стандартом послеоперационного ведения в тяжелых случаях в центрах, занимающихся ЛЭЭ, является экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [434–436]. При развитии реперфузионного отека легких в раннем послеоперационном периоде может потребоваться веноартериальная ЭКМО; вено-венозная ЭКМО может применяться как «мостик» к неотложной трансплантации легких при тяжелой персистирующей ЛГ.

Прогноз у больных, которым ЛЭЭ не выполнена, или после хирургического лечения развилась тяжелая персистирующая ЛГ (постэндартерэктомическая ЛГ), как правило, неблагоприятный.

10.2.2. Лекарственная терапия

Оптимальное лекарственное лечение ХТЭЛГ состоит из антикоагулянтов и диуретиков, а при ХСН или гипоксемии – кислородотерапии. Рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия, даже после ЛЭЭ, хотя данные об эффективности и безопасности новых антикоагулянтов в таких ситуациях отсут-

ствуют. Несмотря на отсутствие консенсуса, в рутинной практике существующие доказательства не поддерживают постановку кава-фильтра у таких больных. Патологией легочной микроциркуляции при ХТЭЛГ обусловлена целесообразность использования специфических лекарственных препаратов для лечения ЛАГ вне официальных показаний (*off-label*) [25]. В некоторых нерандомизированных исследованиях было получено улучшение физической толерантности и гемодинамики [437–439]. Лекарственная таргетная терапия ХТЭЛГ показана больным, у которых хирургическое лечение невозможно по техническим причинам либо из-за неприемлемого соотношения риска и пользы хирургического вмешательства (см. рис. 2). Больные с персистирующей или рецидивирующей ТЭЛА после ЛЭЭ также могут рассматриваться как кандидаты на таргетную лекарственную терапию. Использование таргетной терапии в качестве «мостика» к ЛЭЭ у оперableмных больных с тяжелыми гемодинамическими нарушениями в настоящее время не подтверждено научными доказательствами.

Двойной АРЭ бозентан использовался в течение 16 нед. у больных ($n = 157$) с неоперабельной ХТЭЛГ либо с персистирующей / рецидивирующей ТЭЛА после ЛЭЭ. Основной комбинированный конечный показатель – снижение ЛСС и увеличение пройден-

ной дистанции при проведении 6-МШТ – не был достигнут [440]. Однако пероральный стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат, который назначался в течение 16 нед. прошедшим скрининг больным ($n = 261$) из 446 лиц с неоперабельной ХТЭЛГ либо персистирующей / рецидивирующей ТЭЛА после ЛЭЭ, привел к увеличению пройденной дистанции при проведении 6-МШТ в среднем на 39 м (основной конечный показатель; $p < 0,001$) и уменьшению ЛСС с разницей 246 дин / см / с⁻⁵ (дополнительный конечный показатель; $p < 0,001$) по методу наименьших квадратов. Время до наступления клинического ухудшения не изменилось [441].

Вопрос о предоперационной лекарственной терапии ХТЭЛГ остается нерешенным, т. к. в единственном РКИ величина эффекта была небольшой [442]. В другом (ретроспективном) исследовании разницы в исходах заболевания не получено, но у больных, получавших лекарственную терапию, удалось отсрочить хирургическое лечение [442]. Необходимы проспективные РКИ с участием больных с потенциальным эффектом от лечения, например с высоким ЛСС и техническими трудностями, обусловленными анатомическими особенностями.

После ЛЭЭ больные должны наблюдаться в специализированных центрах, занимающихся ХТЭЛГ, как минимум с однократной оценкой гемодинамики через 6–12 мес. после операции.

10.2.3. Интервенционное лечение

J.A. Feinstein et al. (2001) [443] сообщалось о наблюдении больных с неоперабельной ХТЭЛГ ($n = 18$), которым была выполнена баллонная дилатация ЛА. Несмотря на значительное снижение ДЛА_{ср.}, в большинстве случаев ($n = 11$) развился реперфузионный отек легких и в 3 случаях потребовалась искусственная вентиляция легких. Недавно японские исследова-

тели возобновили использование баллонной легочной ангиопластики (БЛА) с применением баллонов меньших размеров и внутрисосудистой визуализации, тщательно дозируя число инфляций за 1 сеанс в одном или двух легочных сосудистых сегментах [444–446]. В среднем для улучшения функции ПЖ на 1 пациента требовалось 4,8 сеанса [57]. В отдельных центрах при осторожном подходе с вмешательством только в 1 долю легкого и тщательном подборе размера баллона частота реперфузионного отека легких за каждый сеанс снижалась до 2 % [447]. БЛА пока используется не очень широко [448], но внимание к этой процедуре в мире быстро нарастает. БЛА должна выполняться только в специализированных центрах с большим опытом лечения ХТЭЛГ.

Рекомендации по ведению больных ХТЭЛГ приведены в табл. 34; алгоритм лечения ХТЭЛГ см. рис. 4.

11. Легочная гипертензия с неуточненным и / или многофакторным механизмом (группа 5)

ЛГ с неуточненным и / или многофакторным механизмом (группа 5; см. табл. 4) включает несколько состояний с множественными этиологическими факторами и патогенетическими механизмами. Общей чертой этих заболеваний является то, что механизм ЛГ при них плохо изучен и может включать легочную вазоконстрикцию, пролиферативную васкулопатию, внешнюю компрессию, внутреннюю окклюзию, сердечную недостаточность с высоким СВ, облитерацию сосудов и ЛЖ-недостаточность в качестве причин ЛГ (табл. VIII электронной версии рекомендаций).

Эти больные нуждаются в тщательном обследовании. Лечение определяется основным диагнозом, а терапия ЛГ является вторичной – по принципу «лечить легкие, а не давление». РКИ по применению

Таблица 34
Рекомендации по ведению больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией
Table 34
Recommendations for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Диагноз ХТЭЛГ возможен у больных, выживших после ТЭЛА, с одышкой при физической нагрузке	IIa	C	[449]
Всем больным ХТЭЛГ рекомендуется пожизненный прием антикоагулянтов	I	C	[91]
Всем больным ХТЭЛГ рекомендуется обсудить с многопрофильным коллективом экспертов возможность оперативного лечения и других терапевтических стратегий	I	C	[91]
Больным ХТЭЛГ рекомендуется хирургическая ЛЭЭ с остановкой кровообращения в условиях глубокой гипотермии	I	C	[91]
Лицам с клинически значимой персистирующей / рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения или ХТЭЛГ, признанной многопрофильной группой экспертов по ХТЭЛГ, включающей хотя бы 1 опытного хирурга с опытом выполнения ЛЭЭ, неоперабельной, рекомендуется лечение риоцигуатом	I	B	[441]
У лиц с клинически значимой ХТЭЛГ, признанной при консультации многопрофильной группой экспертов по ХТЭЛГ, включающей хотя бы 1 опытного хирурга с опытом выполнения ЛЭЭ, неоперабельной, возможно назначение лекарств, разрешенных для лечения ЛАГ, даже при отсутствии зарегистрированных показаний для этой формы ЛГ	IIb	B	[437–440]
У больных, которые признаны технически неоперабельными или при неблагоприятном соотношении риска и пользы ЛЭЭ, возможна интервенционная БЛА	IIb	C	[57, 444–446, 448]
В настоящее время скрининг для выявления ХТЭЛГ у больных без соответствующих клинических проявлений, переживших ТЭЛА, не рекомендуется	III	C	[417]

Примечание: ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛГ – легочная гипертензия; БЛА – баллонная легочная ангиопластика; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

специфических лекарственных препаратов для лечения ЛАГ у больных группы 5 не проводились [450]. Важно заметить, что некоторые из заболеваний, описанных в табл. VIII электронной версии рекомендаций, могут иметь венозную патологию (ЛВОБ), которая может усугубляться на фоне приема легочных вазодилататоров.

12. Определение консультативного центра по ЛГ

ЛАГ является редким заболеванием. Поскольку в целом в медицинских центрах с большим потоком таких больных могут достигаться лучшие результаты в лечении, весьма желательна организация экспертных консультативных медицинских центров по ЛГ как с экономической, так и с клинической точек зрения. Эта идея поддерживается и пациентскими организациями. Цель таких центров – проведение консультаций, выявление и изучение всех причин ЛГ, рутинное ведение профильных пациентов с применением специфической лекарственной терапии ЛАГ и ХТЭЛГ, тесное сотрудничество с другими медицинскими организациями, научные исследования, обучение.

Экспертные консультативные центры должны не только наблюдать достаточное число больных, получающих длительную терапию ЛГ, но и консультировать новых пациентов. Идеальное число взрослых больных, консультируемых в таком центре ежегодно, должно быть ≥ 200 , по крайней мере у 50 % из них должна быть ЛАГ в качестве окончательного диагноза. В странах с численностью населения > 10 млн консультативные центры для взрослых обычно расширяются и принимают > 300 больных ежегодно. Желательно, чтобы в консультативном центре наблюдались как минимум 50 больных ЛАГ или ХТЭЛГ и каждый месяц становились на учет как минимум 2 новых больных с подтвержденными ЛАГ или ХТЭЛГ. Для педиатрических центров рекомендуется консультировать 30–50 больных в год. Это число должно соответствовать особенностям каждой страны (распределение населения, географические особенности и т. д.).

12.1. Услуги, предоставляемые консультативным центром

- Минимальный состав многопрофильного коллектива консультативного центра, в котором оказывается медицинская помощь, должен быть следующим [451–456]:
 - 2 консультирующих врача (обычно специалистов по кардиологии и / или пульмонологии) с опытом работы и фокусом профессиональных интересов в области ЛГ;
 - 1 медицинская сестра;
 - 1 рентгенолог с опытом диагностики ЛГ;
 - 1 кардиолог или специалист по ЛГ с опытом выполнения ЭхоКГ;
 - 1 кардиолог или специалист по ЛГ с опытом выполнения КПОС или теста вазореактивности;
 - 1 психолог-консультант, оказывающий социальную поддержку;
 - 1 дежурный и 1 эксперт;
- Консультативный центр должен располагать следующими подразделениями и возможностями:
 - больничными палатами с персоналом, имеющим опыт работы с ЛГ;
 - блоком интенсивной терапии с соответствующим опытом работы;
 - специализированной амбулаторной службой;
 - оказания неотложной помощи;
 - диагностическим оборудованием для выполнения ЭхоКГ, КТ, МРТ, ультразвуковых исследований, нагрузочного тестирования, исследования легочной функции и катетеризации сердца;
 - доступным набором полного спектра специфических лекарственных препаратов для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ.
- Консультативные центры должны иметь налаженную взаимосвязь (критерии направления и пути поступления больных, клинические протоколы ведения больных) с другими службами по следующим направлениям:
 - генетика;
 - ЗСТ;
 - планирование семьи;

Таблица 35
Рекомендации для специализированных центров по легочной гипертензии
Table 35
Recommendations for pulmonary hypertension referral centres

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
В специализированных центрах рекомендуется создавать многопрофильные коллективы (кардиологи, пульмонологи, медицинские сестры, рентгенологи, психологи, социальные работники, дежурный персонал)	I	C
В специализированных центрах рекомендуется иметь прямые связи и возможность срочных консультаций с другими службами, занимающимися ЗСТ, планированием семьи, ЛЭЭ, трансплантацией легких, ВПС у взрослых	I	C
Следует учитывать, что в специализированном центре должны наблюдаться минимум 50 больных ЛАГ или ХТЭЛГ и консультироваться по крайней мере 2 новых больных в месяц с подтвержденным диагнозом ЛАГ или ХТЭЛГ	IIa	C
Следует учитывать, что в специализированном центре должны выполняться минимум 20 тестов вазореактивности в год у больных ИЛАГ, НЛАГ или лекарственной ЛАГ	IIa	C
Специализированные центры должны принимать участие в клинических исследованиях по ЛАГ, включая исследования II и III фазы	IIa	C

Примечание: ЗСТ – заболевания соединительной ткани; ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; ВПС – врожденные пороки сердца; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств.

- ЛЭЭ;
- трансплантация легких;
- ВПС взрослых.

Эти службы не обязательно должны находиться в самом консультативном центре [452].

4. В консультативных центрах должны разрабатываться программы клинического контроля над выполнением клинических рекомендаций и анализироваться исходы заболевания, включая анализ выживаемости. В программы контроля должен быть включен сравнительный анализ в пределах страны, если в ней работают несколько консультативных центров.
5. Консультативные центры могут участвовать в клинических исследованиях по ЛАГ и ХТЭЛГ, в т. ч. в клинических исследованиях II и III фаз.
6. Врачи консультативных центров должны повышать уровень знаний о критериях направления больных на консультацию и проводить регулярное обучение соответствующих медицинских работников по всем аспектам ЛГ. Обучение должно быть рассчитано и на молодых врачей, и на их старших коллег.
7. Консультативные центры могут участвовать в создании сети центров по ЛГ в пределах страны.
8. Консультативные центры должны сотрудничать с национальными и / или европейскими ассоциациями больных ЛГ. Рекомендации для консультативных центров по ЛГ приведены в табл. 35.

Адаптированный перевод к. м. н. Чикиной С.Ю.
Adapted translation – Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine

Список сокращений

VMR2 – рецептор костного морфогенетического белка 2-го типа
BNP – мозговой натрийуретический пептид
DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
EIF2AK4 – эукариотический фактор инициации трансляции 2- α -киназа-4
ERS (*European Respiratory Society*) – Европейское респираторное общество
ESC (*European Society of Cardiology*) – Европейское общество кардиологов
NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
WU – единицы Вуда
APЭ – антагонисты рецепторов эндотелина
БКК – блокаторы кальциевых каналов
БЛА – баллонная легочная ангиопластика
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПС – врожденный порок сердца
ВПСЛ – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких
ДГД – диастолический градиент давления
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
ДЗЛК – давление заклинивания в легочных капиллярах

ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии
ЗСТ – заболевания соединительной ткани
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия
КЛФЭ – комбинация легочного фиброза и эмфиземы
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
КТ – компьютерная томография
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛВОБ – легочная веноокклюзионная болезнь
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛКГ – легочный капиллярный гемангиоматоз
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия
ПЖ – правый желудочек
ПоЛГ – ЛАГ, связанная с портальной гипертензией
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СВ – сердечный выброс
СКВ – системная красная волчанка
ССД – системная склеродермия
ТГД – транспульмональный градиент давления
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФДЭ-5 – фосфодиэстераза-5
ФК – функциональный класс
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЭКГ – электрокардиография
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭхоКГ – эхокардиография
6-МШТ – 6-минутный шаговый тест

Литература / References

1. Hoepfer M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (Suppl.): D42–D50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
2. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S. et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (4): 888–894. DOI: 10.1183/09031936.00145608.
3. Herve P., Lau E., Sitbon O. et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 728–737. DOI: 10.1183/09031936.00021915.
4. Vachieri J.L., Adir Y., Barbera J.A. et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D100–D108. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.033.
5. Simonneau G., Galiè N., Rubin L.J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (Suppl. 1): S5–S12.
6. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D34–D41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.

7. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* 2012; 97 (3): F223–F228. DOI: 10.1136/adc.2009.180091.
8. Porta N.F., Steinhorn R.H. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin. Perinatol.* 2012; 39 (1): 149–164. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.006.
9. Ivy D.D., Abman S.H., Barst R.J. et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D117–D126. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.028.
10. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (9): 1023–1030. DOI: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
11. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (1): 104–109. DOI: 10.1183/09031936.00092306.
12. McGoon M.D., Benza R.L., Escribano-Subias P. et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D51–D59.
13. Simonneau G., Robbins I., Beghetti M. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (Suppl.): S43–S54.
14. Montani D., Bergot E., Günther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012; 125 (17): 2128–2137. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.
15. Savale L., Chaumais M.C., Cottin V. et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (5): 1164–1172. DOI: 10.1183/09031936.00188611.
16. Savale L., Sattler C., Gunther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1627–1634. DOI: 10.1183/09031936.00057914.
17. Badesch B.D., Champion H.C., Gomez-Sanchez M.A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (Suppl.): S55–S56.
18. Oudiz R.J. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 233–241. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.12.001.
19. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* 2012; 33 (19): 2451–2496. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109.
20. Seeger W., Adir Y., Barberà J.A. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D109–D116.
21. Hurdman J., Condliffe R., Elliot C.A. et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1292–1301. DOI: 10.1183/09031936.00079512.
22. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 586–593. DOI: 10.1183/09031936.05.00021005.
23. Escribano-Subias P., Blanco I., Lopez-Meseguer M. et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 596–603. DOI: 10.1183/09031936.00101211.
24. 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): 2257–2264. DOI: 10.1056/NEJMoa032274.
25. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011; 124 (18): 1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
26. Soubrier F., Chung W.K., Machado R. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D13–D21.
27. Ma L., Roman-Campos D., Austin E.D. et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 351–361. DOI: 10.1056/NEJMoa1211097.
28. Eyries M., Montani D., Girerd B. et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat. Genet.* 2014; 46 (1): 65–69. DOI: 10.1038/ng.2844.
29. Eddahibi S., Chaouat A., Morrell N. et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003; 108 (15): 1839–1844. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091409.53101.E8.
30. Bonderman D., Wexberg P., Martischinig A.M. et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1096–1103. DOI: 10.1183/09031936.00089610.
31. Rich J.D., Thenappan T., Freed B. et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (3): 669–676. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.071.
32. Sun P.Y., Jiang X., Gomberg-Maitland M. et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141: 374–380.
33. Olsson K.M., Nickel N.P., Tongers J. et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (5): 2300–2305. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.024.
34. Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M. et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107 (2): 216–223.
35. Milne E.N. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics.* 2012; 32 (4): 1085–1087. DOI: 10.1148/rg.324125021.
36. Trip P., Nossent E.J., de Man F.S. et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1575–1585. DOI: 10.1183/09031936.00184412.
37. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J. et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (6): 1028–1035.
38. Hoepfer M.M., Pletz M.W., Golpon H. et al. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 944–950. DOI: 10.1183/09031936.00134506.
39. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
40. Holverda S., Bogaard H.J., Groepenhoff H. et al. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration.* 2008; 76 (2): 160–167. DOI: 10.1159/000110207.
41. Jilwan F.N., Escourrou P., Garcia G. et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapil-

- lary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*. 2013; 143 (1): 47–55. DOI: 10.1378/chest.11-3124.
42. Rafanan A.L., Golish J.A., Dinner D.S. et al. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001; 120 (3): 894–899.
 43. Rudski L.G., Lai W.W., Afialo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
 44. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. 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. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 16 (3): 233–270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
 45. Foale R., Nihoyannopoulos P., McKenna W. et al. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br. Heart J.* 1986; 56 (1): 33–44.
 46. Hachulla E., Gressin V., Guillevin L. et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (12): 3792–3800. DOI: 10.1002/art.21433.
 47. Tunariu N., Gibbs S.J.R., Win Z. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (5): 680–684. DOI: 10.2967/jnumed.106.039438.
 48. Meng J.J., Zhang L.J., Wang Q. et al. A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2013; 36 (3): 177–181.
 49. Rajaram S., Swift A.J., Telfer A. et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2013; 68 (7): 677–678. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203020.
 50. Rajaram S., Swift A.J., Condliffe R. et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2015; 70 (4): 382–387. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206088.
 51. Shen Y., Wan C., Tian P. et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93 (27): e256. DOI: 10.1097/MD.0000000000000256.
 52. Tan R.T., Kuzo R., Goodman L.R. et al. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest*. 1998; 113 (5): 1250–1256.
 53. Resten A., Maitre S., Humbert M. et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (1): 65–70. DOI: 10.2214/ajr.183.1.1830065.
 54. Darteville P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (4): 637–648.
 55. Reichelt A., Hoepfer M.M., Galanski M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur. J. Radiol.* 2008; 71 (1): 49–54. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.03.016.
 56. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (20): 1465–1472. DOI: 10.1056/NEJMra 010902.
 57. Fukui S., Ogo T., Morita Y. et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (5): 1394–1402. DOI: 10.1183/09031936.00012914.
 58. Castaner E., Alguersuari A., Andreu M. et al. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin. Ultrasound. CT MR*. 2012; 33 (6): 567–579. DOI: 10.1053/j.sult.2012.05.001.
 59. Nawaz A., Litt H.I., Stavropoulos S.W. et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2008; 19 (11): 1582–1588. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.07.011.
 60. Peacock A.J., Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 526–534. DOI: 10.1183/09059180.00006313.
 61. Swift A.J., Rajaram S., Condliffe R. et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012; 14: 40–50. DOI: 10.1186/1532-429X-14-40.
 62. Swift A.J., Rajaram S., Hurdman J. et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2013; 6 (10): 1036–1047. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.01.013.
 63. Ley S., Kauczor H.U., Heussel C.P. et al. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Radiol.* 2003; 13 (10): 2365–2371. DOI: 10.1007/s00330-003-1878-8.
 64. van Wolferen S.A., Marcus J.T., Boonstra A. et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (10): 1250–1257. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl477.
 65. Peacock A.J., Crawley S., McLure L. et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR Study. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7 (1): 107–114. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000629.
 66. van de Veerdonk M.C., Kind T., Marcus J.T. et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (24): 2511–2519. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.068.
 67. Albrecht T., Blomley M.J., Cosgrove D.O. et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*. 1999; 353 (9164): 1579–1583. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)06373-9.
 68. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss. Med. Wkly.* 2003; 133 (11-12): 163–169. DOI: 2003/11/smw-10016.
 69. Hoepfer M.M., Lee S.H., Voswinckel R. et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (12): 2546–2552. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.061.

70. Kovacs G., Avian A., Pienn M. et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 252–257.
71. Hoeper M.M., Maier R., Tongers J. et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 535–541. DOI: 10.1164/ajrcm.160.2.9811062.
72. Frost A.E., Farber H.W., Barst R.J. et al. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest.* 2013; 143 (1): 185–195. DOI: 10.1378/chest.11-1387.
73. Abraham W.T., Adamson P.B., Bourge R.C. et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 377 (9766): 658–666. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
74. Prasad A., Hastings J.L., Shibata S. et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (5): 617–626. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867044.
75. Fujimoto N., Borlaug B.A., Lewis G.D. et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation.* 2013; 127 (1): 55–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302.
76. Fox B.D., Shimony A., Langleben D. et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (4): 1083–1091. DOI: 10.1183/09031936.00091212.
77. Robbins I.M., Hennes A.R., Pugh M.E. et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7 (1): 116–122. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000468.
78. Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P. et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (5): 588–595. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
79. Hager W.D., Collins I., Tate J.P. et al. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin. Respir. J.* 2013; 7 (3): 227–236. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2012.00310.x.
80. Halpern S.D., Taichman D.B. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest.* 2009; 136 (1): 37–43. DOI: 10.1378/chest.08-2784.
81. Naeije R., Vachiery J.L., Yerly P. et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 217–223. DOI: 10.1183/09031936.00074312.
82. Provencher S., Herve P., Sitbon O. et al. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (2): 393–398. DOI: 10.1183/09031936.00009008.
83. Tedford R.J., Beaty C.A., Mathai S.C. et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 289–297. DOI: 10.1056/NEJM199207093270203.
84. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327 (2): 76–81.
85. Sitbon O., Humbert M., Jais X. et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005; 111 (23): 3105–3111. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486.
86. Barst R., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (Suppl. 1): S40–S47.
87. Morgan J.M., McCormack D.G., Griffiths M.J. et al. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension [see comments]. *Circulation.* 1991; 84 (83): 1145–1149.
88. Nootens M., Schrader B., Kaufmann E. et al. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1995; 107 (1): 54–57.
89. Hoeper M.M., Olschewski H., Ghofrani H.A. et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (1): 176–182.
90. Opitz C.F., Wensel R., Bettmann M. et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 356–365.
91. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D92–D99. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.
92. Montani D., Price L.C., Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (1): 189–200. DOI: 10.1183/09031936.00090608.
93. He J., Fang W., Lv B. et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (5): 459–463. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32835085d9.
94. Cottin V., Le Pavec J., Prevot G. et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 105–111. DOI: 10.1183/09031936.00038709.
95. Taichman D.B., McGoon M.D., Harhay M.O. et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84 (7): 586–592. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60747-7.
96. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (4): 780–788.
97. Nickel N., Golpon H., Greer M. et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 589–596. DOI: 10.1183/09031936.00092311.
98. Barst R.J., Chung L., Zamanian R.T. et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013; 144 (1): 160–168. DOI: 10.1378/chest.12-2417.
99. Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-

- Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010; 122 (2): 164–172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
100. McLaughlin V.V., Sitbon O., Badesch D.B. et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (2): 244–249. DOI: 10.1183/09031936.05.00054804.
 101. Sachdev A., Villarraga H.R., Frantz R.P. et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011; 139 (6): 1299–1309. DOI: 10.1378/chest.10-2015.
 102. Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (7): 1214–1219.
 103. Bustamante-Labarta M., Perrone S., De La Fuente R.L. et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15 (10, Pt 2): 1160–1164.
 104. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (9): 1034–1041. DOI: 10.1164/rccm.200604-547OC.
 105. Thenappan T., Shah S.J., Rich S. et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1079–1087. DOI: 10.1183/09031936.00072709.
 106. Wensel R., Opitz C.F., Anker S.D. et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002; 106 (3): 319–324.
 107. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002; 106 (12): 1477–1482.
 108. Fine N.M., Chen L., Bastiansen P.M. et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 6 (5): 711–721. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000640.
 109. Shimada Y.J., Shiota M., Siegel R.J. et al. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (9): 943–953. DOI: 10.1016/j.echo.2010.06.029.
 110. Smith B.C., Dobson G., Dawson D. et al. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (1): 41–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.084.
 111. Grunig E., Tiede H., Enyimayew E.O. et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 2013; 128 (18): 2005–2015. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001573.
 112. Swift A.J., Rajaram S., Marshall H. et al. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (3): 695–702. DOI: 10.1007/s00330-011-2306-0.
 113. Swift A.J., Rajaram S., Campbell M.J. et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7 (1): 100–106. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000338.
 114. Sitbon O., McLaughlin V.V., Badesch D.B. et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax*. 2005; 60 (12): 1025–1030. DOI: 10.1136/thx.2005.040618.
 115. Rich J.D., Archer S.L., Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 125–133. DOI: 10.1183/09031936.00102212.
 116. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P. et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (13): 1192–1201. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
 117. Gabler N.B., French B., Strom B.L. et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012; 126 (3): 349–356. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890.
 118. Fritz J.S., Blair C., Oudiz R.J. et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2013; 143 (2): 315–323. DOI: 10.1378/chest.12-0270.
 119. Paciocco G., Martinez F., Bossone E. et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (4): 647–652.
 120. Provencher S., Chemla D., Herve P. et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 114–120. DOI: 10.1183/09031936.06.00042705.
 121. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J. et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104 (4): 429–435.
 122. Wensel R., Francis D.P., Meyer F.J. et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (4): 1193–1198. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.135.
 123. Blumberg F.C., Arzt M., Lange T. et al. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15 (7): 771–775. DOI: 10.1093/eurjhf/hft044.
 124. Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005; 112 (6): 828–835. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800.
 125. Arena R., Lavie C.J., Milani R.V. et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (2): 159–173. DOI: 10.1016/j.healun.2009.09.003.
 126. Pullamsetti S., Kiss L., Ghofrani H.A. et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J.* 2005; 19 (9): 1175–1177. DOI: 10.1096/fj.04-3223fj.
 127. Kielstein J.T., Bode-Boger S.M., Hesse G. et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (7): 1414–1418. DOI: 10.1161/01.ATV.0000168414.06853.f0.
 128. Kielstein J.T., Impraïm B., Simmel S. et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with

- asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 2004; 109 (2): 172–177. DOI: 10.1161/01.CIR.0000105764.22626.B1.
129. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005; 128 (4): 2355–2362. DOI: 10.1378/chest.128.4.2355.
 130. Kumpers P., Nickel N., Lukasz A. et al. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2010; 31 (18): 2291–2300. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq226.
 131. Rubens C., Ewert R., Halank M. et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001; 120 (5): 1562–1569.
 132. Quarck R., Nawrot T., Meyns B. et al. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 53 (14): 1211–1218. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.038.
 133. Balabanian K., Foussat A., Dorfmueller P. et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (10): 1419–1425. DOI: 10.1164/rccm.2106007.
 134. Dorfmueller P., Zarka V., Durand-Gasselin I. et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (4): 534–539. DOI: 10.1164/ajrccm.165.4.2012112.
 135. Humbert M., Monti G., Brenot F. et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 151 (5): 1628–1631. DOI: 10.1164/ajrccm.151.5.7735624.
 136. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000; 102 (8): 865–870.
 137. Leuchte H.H., El Nounou M., Tuerpe J.C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest*. 2007; 131 (2): 402–409. DOI: 10.1378/chest.06-1758.
 138. Fijalkowska A., Kurzyna M., Torbicki A. et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 129 (5): 1313–1321. DOI: 10.1378/chest.129.5.1313.
 139. Torbicki A., Kurzyna M., Kuca P. et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2003; 108 (7): 844–848. DOI: 10.1161/01.CIR.0000084544.54513.E2.
 140. Nickel N., Kempf T., Tapken H. et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178 (5): 534–541. DOI: 10.1164/rccm.200802-235OC.
 141. Nagaya N., Uematsu M., Satoh T. et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (2): 487–492. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9812078.
 142. Lorenzen J.M., Nickel N., Kramer R. et al. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest*. 2011; 139 (5): 1010–1017. DOI: 10.1378/chest.10-1146.
 143. Warwick G., Thomas P.S., Yates D.H. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2008; 32 (2): 503–512. DOI: 10.1183/09031936.00160307.
 144. Hoeper M.M., Markevych I., Spiekerkoetter E. et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (5): 858–863. DOI: 10.1183/09031936.05.00075305.
 145. McLaughlin V.V., Gaine S.P., Howard L.S. et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (25, Suppl.): D73–D81.
 146. Galiè N., Manes A., Negro L. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2009; 30 (4): 394–403. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp022.
 147. Bai Y., Sun L., Hu S. et al. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology*. 2011; 120 (3): 157–165. DOI: 10.1159/000334431.
 148. Galiè N., Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (Suppl.): D1–D3.
 149. Galiè N., Corris P., Frost A. et al. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (Suppl.): D60–D72.
 150. Löwe B., Gräfe K., Ufer C. et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom. Med*. 2004; 66 (6): 831–836. DOI: 10.1097/01.psy.0000145593.37594.39.
 151. Galiè N., Hoeper M., Humbert M. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur. Heart J*. 2009; 30 (20): 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
 152. Mereles D., Ehlken N., Kreuscher S. et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 114 (14): 1482–1489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618397.
 153. de Man F.S., Handoko M.L., Groepenhoff H. et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J*. 2009; 34 (3): 669–675. DOI: 10.1183/09031936.00027909.
 154. Grunig E., Ehlken N., Ghofrani A. et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2011; 81 (5): 394–401. DOI: 10.1159/000322475.
 155. Grunig E., Maier F., Ehlken N. et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res. Ther*. 2012; 14 (3): R148. DOI: 10.1186/ar3883.
 156. Grunig E., Lichtblau M., Ehlken N. et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2012; 40 (1): 84–92. DOI: 10.1183/09031936.00123711.
 157. Becker-Grunig T., Klose H., Ehlken N. et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol*. 2013; 168 (1): 375–381. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.036.
 158. Weinstein A.A., Chin L.M.K., Keyser R.E. et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir. Med*. 2013; 107 (5): 778–784. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.02.006.
 159. Chan L., Chin L.M., Kennedy M. et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2013; 143 (2): 333–343. DOI: 10.1378/chest.12-0993.

160. Jaïs X., Olsson K.M., Barbera J.A. et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (4): 881–885. DOI: 10.1183/09031936.00141211.
161. Duarte A.G., Thomas S., Safdar Z. et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest.* 2013; 143 (5): 1330–1336. DOI: 10.1378/chest.12-0528.
162. Thorne S., Nelson-Piercy C., MacGregor A.J. et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* 2006; 32 (2): 75–81. DOI: 10.1783/147118906776276486.
163. Bendayan D., Hod M., Oron G. et al. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet. Gynecol.* 2005; 106 (5, Pt 2): 1206–1210. DOI: 10.1097/01.AOG.0000164074.64137.fl.
164. Bonnin M., Mercier F.J., Sitbon O. et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology.* 2005; 102 (6): 1133–1137.
165. Meyer S., McLaughlin V.V., Seyfarth H.J. et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1302–1307. DOI: 10.1183/09031936.00089212.
166. Olofsson C., Bremme K., Forssell G. et al. Cesarean section under epidural ropivacaine 0.75% in a parturient with severe pulmonary hypertension. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45 (2): 258–260.
167. Raines D.E., Liberthson R.R., Murray J.R. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J. Clin. Anesth.* 1996; 8 (5): 341–347.
168. Guillemin L., Armstrong I., Aldrighetti R. et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 535–542. DOI: 10.1183/09059180.00005713.
169. Weitzenblum E., Sautegau A., Ehrhart M. et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131 (4): 493–498. DOI: 10.1164/arrd.1985.131.4.493.
170. Frydman N., Steffann J., Girerd B. et al. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMPR2 mutation. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (6): 1534–1535. DOI: 10.1183/09031936.00185011.
171. Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* 1984; 70 (4): 580–587.
172. Herve P., Humbert M., Sitbon O. et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin. Chest Med.* 2001 (3); 22: 451–458.
173. Hoepfer M.M., Sosada M., Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (6): 1446–1449.
174. Huber K., Beckmann R., Frank H. et al. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 929–933. DOI: 10.1164/ajrccm.150.4.7921465.
175. Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A. et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPEN). *Circulation.* 2014; 129 (1): 57–65. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526.
176. Galiè N., Delcroix M., Ghofrani A. et al. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 10–12.
177. Preston R.J., Roberts K.E., Miller D.P. et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: A2464.
178. Cohn J.N. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am. J. Med.* 2001; 111 (7): 577.
179. Sandoval J., Aguirre J.S., Pulido T. et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (9): 1682–1687. DOI: 10.1164/ajrccm.164.9.2106076.
180. Rich S., Seidnitz M., Dodin E. et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.* 1998; 114 (3): 787–792.
181. Ruiter G., Lankhorst S., Boonstra A. et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1386–1391.
182. Ruiter G., Lanser I.J., de Man F.S. et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (2): 285–292. DOI: 10.1093/rheumatology/ket331.
183. Broberg C.S., Bax B.E., Okonko D.O. et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (2): 356–365. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.040.
184. Rhodes C.J., Howard L.S., Busbridge M. et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (3): 300–309. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.057.
185. Van De Bruaene A., Delcroix M., Pasquet A. et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (22): 2790–2799. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr130.
186. Viethen T., Gerhardt F., Dumitrescu D. et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int. J. Cardiol.* 2014; 175 (2): 233–239. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.233.
187. Galiè N., Ussia G., Passarelli P. et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75 (3): 55A–62A.
188. Mukerjee D., St. George D., Coleiro B. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62 (11): 1088–1093.
189. Montani D., Savale L., Natali D. et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (15): 1898–1907. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq170.
190. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328 (4): 1732–1739. DOI: 10.1056/NEJM199306173282402.
191. Stewart D.J., Levy R.D., Cernacek P. et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann. Intern. Med.* 1991; 114 (6): 464–469.
192. Galiè N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61 (2): 227–237.

193. Galiè N., Badesch B.D., Oudiz R. et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46 (3): 529–535. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.050.
194. Galiè N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117 (23): 3010–3019. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
195. McGoon M., Frost A., Oudiz R. et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest.* 2009; 135 (1): 122–129. DOI: 10.1378/chest.08-1028.
196. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001; 358 (9288): 1119–1123. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X.
197. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (12): 896–903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212.
198. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M. et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (3): 353–359. DOI: 10.1183/09031936.04.00028404.
199. Galiè N., Rubin L.J., Hoeper M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9630): 2093–2100. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8.
200. Galiè N., Beghetti M., Gatzoulis M.A. et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006; 114 (1): 48–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715.
201. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 809–818. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
202. Wharton J., Strange J.W., Moller G.M.O. et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 105–113. DOI: 10.1164/rccm.200411-1587OC.
203. Tantini B., Manes A., Fiumana E. et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic. Res. Cardiol.* 2005; 100 (2): 131–138. DOI: 10.1007/s00395-004-0504-5.
204. Ghofrani H.A., Voswinckel R., Reichenberger F. et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (7): 1488–1496. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.060.
205. Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. The Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (20): 2148–2157. DOI: 10.1056/NEJMoa050010.
206. Sastry B.K.S., Narasimhan C., Reddy N.K. et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (7): 1149–1153. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.056.
207. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V. et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (9): 1124–1131. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq011.
208. Singh T., Rohit M., Grover A. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am. Heart J.* 2006; 151 (4): 851.e1–851.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.09.006.
209. Simonneau G., Rubin L., Galiè N. et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149 (8): 521–530.
210. Vachieri J.L., Huez S., Gillies H. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 71 (2): 289–292. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03831.x.
211. Galiè N., Brundage B.H., Ghofrani H.A. et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119 (22): 2894–2903. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274.
212. Jing Z.C., Yu Z.X., Shen J.Y. et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (12): 1723–1729. DOI: 10.1164/rccm.201101-0093OC.
213. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (4): 214–221. DOI: 10.1056/NEJM199507273330403.
214. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 330–340. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655.
215. Galiè N., Muller K., Scalise A.V. et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1314–1322. DOI: 10.1183/09031936.00105914.
216. Jones D.A., Benjamin C.W., Linseman D.A. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol. Pharmacol.* 1995; 48 (5): 890–896.
217. Galiè N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Med.* 2003; 2 (2): 123–137.
218. Galiè N., Humbert M., Vachieri J.L. et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (9): 1496–1502.
219. Barst R.J., McGoon M., McLaughlin V.V. et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (12): 2119–2125.
220. Rubin L.J., Mendoza J., Hood M. et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112 (7): 485–491. DOI: 10.7326/0003-4819-112-7-485.
221. Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with

- conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (5): 296–302. DOI: 10.1056/NEJM199602013340504.
222. Badesch D.B., Tapson V.F., McGoon M.D. et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132 (6): 425–434.
223. Rosenzweig E.B., Kerstein D., Barst R.J. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999; 99 (14): 1858–1865.
224. Krowka M.J., Frantz R.P., McGoon M.D. et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology.* 1999; 30 (3): 641–648. DOI: 10.1002/hep.510300307.
225. Nunes H., Humbert M., Sitbon O. et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (10): 1433–1439. DOI: 10.1164/rccm.200204-330OC.
226. Cabrol S., Souza R., Jaïs X. et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (4): 357–362. DOI: 10.1016/j.healun.2006.12.014.
227. Doran A.K., Ivy D.D., Barst R.J. et al. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2008; 62 (160): 5–9. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01811.x.
228. Sitbon O., Delcroix M., Bergot E. et al. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. Heart J.* 2014; 167 (2): 210–217. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.08.007.
229. Olschewski H., Simonneau G., Galiè N. et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (5): 322–329. DOI: 10.1056/NEJMoa020204.
230. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–1263. DOI: 10.1164/rccm.200603-358OC.
231. Hoeper M., Leuchte H., Halank M. et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (4): 691–694. DOI: 10.1183/09031936.06.00057906.
232. Higenbottam T., Butt A.Y., McMahon A. et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart.* 1998; 80 (2): 151–155.
233. Simonneau G., Barst R.J., Galiè N. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (6): 800–804. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2106079.
234. Hiremath J., Thanikachalam S., Parikh K. et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (2): 137–149. DOI: 10.1016/j.healun.2009.09.005.
235. Tapson V.F., Gomberg-Maitland M., McLaughlin V.V. et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest.* 2006; 129 (3): 683–688. DOI: 10.1378/chest.129.3.683.
236. Sitbon O., Manes A., Jaïs X. et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007; 49 (1): 1–5. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31802b3184.
237. McLaughlin V., Rubin L., Benza R.L. et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (18): 1915–1922. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.027.
238. Tapson V.F., Torres F., Kermeen F. et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2012; 142 (6): 1383–1390. DOI: 10.1378/chest.11-2212.
239. Tapson V.F., Jing Z.C., Xu K.F. et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2012; 142 (6): 1383–1390. DOI: 10.1378/chest.11-2212.
240. Jing Z.C., Parikh K., Pulido T. et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2013; 127 (5): 624–633. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.124388.
241. Simonneau G., Torbicki A., Hoeper M.M. et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (4): 874–880. DOI: 10.1183/09031936.00137511.
242. Chen S.L., Zhang F.F., Xu J. et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (12): 1092–1100. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.075.
243. Galiè N., Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (12): 1101–1102. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.032.
244. Galiè N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (17): 2080–2086. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq152.
245. Kemp K., Savale L., O’Callaghan D.S. et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (2): 150–158. DOI: 10.1016/j.healun.2011.11.002.
246. Sitbon O., Jaïs X., Savale L. et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1691–1697. DOI: 10.1183/09031936.00116313.
247. Galiè N., Barbera J.A., Frost A. et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2015; 379: 834–844. DOI: 10.1056/NEJMoa1413687.
248. McLaughlin V.V., Channick R., Chin K.M. et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (Suppl. A): A380.

249. Badesch B.D., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Ther.* 2012; 30 (2): 93–99. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00279.x.
250. Provencher S., Sitbon O., Humbert M. et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (5): 589–595. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi728.
251. McLaughlin V., Channick R.N., Ghofrani H.A. et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 405–413. DOI: 10.1183/13993003.02044-2014.
252. Dardi F., Manes A., Palazzini M. et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 414–421. DOI: 10.1183/09031936.00209914.
253. Sandoval J., Gaspar J., Pulido T. et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 297–304.
254. Kurzyna M., Dabrowski M., Bielecki D. et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in Patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2007; 131 (4): 977–983. DOI: 10.1378/chest.06-1227.
255. Althoff T.F., Knebel F., Panda A. et al. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2008; 133 (1): 283–285. DOI: 10.1378/chest.07-1222.
256. Keogh A., Benza R.L., Corris P. et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (Suppl.): S67–S77.
257. Sztrymf B., Souza R., Bertoletti I. et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (6): 1286–1293. DOI: 10.1183/09031936.00070209.
258. Zamanian R.T., Haddad F., Doyle R.L. et al. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9): 2037–2050.
259. Price L.C., Wort S.J., Finney S.J. et al. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit. Care.* 2010; 14 (5): R169. DOI: 10.1186/cc9264.
260. Hoeper M.M., Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1114–1124. DOI: 10.1164/rccm.201104-0662CI.
261. Rosenzweig E.B., Brodie D., Abrams D.C. et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group I pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J.* 2014; 60 (1): 129–133. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000021.
262. Olsson K.M., Simon A., Strueber M. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (9): 2173–2178. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03192.x.
263. Fuehner T., Kuehn C., Hadem J. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (7): 763–768. DOI: 10.1164/rccm.201109-1599OC.
264. de Perrot M., Granton J.T., McRae K. et al. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30 (9): 997–1002. DOI: 10.1016/j.healun.2011.03.002.
265. Strueber M., Hoeper M.M., Fischer S. et al. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (4): 853–857. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02549.x.
266. Trulock E.P., Edwards L.B., Taylor D.O. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart lung transplantation report-2006. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 880–892.
267. Toyoda Y., Thacker J., Santos R. et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 1116–1122.
268. Fadel E., Mercier O., Mussot S. et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38 (4): 277–284. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.05.049.
269. de Perrot M., Granton J.T., McRae K. et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 143 (4): 910–918. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.055.
270. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report—2012. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 1073–1086.
271. Waddell T.K., Bennett L., Kennedy R. et al. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21 (7): 731–737.
272. Choong C.K., Sweet S.C., Guthrie T.J. et al. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129 (3): 661–669. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.07.058.
273. Fleming T.R., Powers J.H. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Statistic. Med.* 2012; 31 (25): 2973–2984.
274. Fleming T.R. Surrogate endpoints and FDA accelerated approval process. *Health Affairs.* 2005; 24 (1): 67–78. DOI: 10.1377/hlthaff.24.1.67.
275. Tongers J., Schwerdtfeger B., Klein G. et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am. Heart J.* 2007; 153 (1): 127–132.
276. Hoeper M.M., Galiè N., Murali S. et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (3): 341–344. DOI: 10.1164/ajrccm.165.3.200109-0130c.
277. Showkathali R., Tayebjee M.H., Grapsa J. et al. Right atrial flutter isthmus ablation is feasible and results in acute clinical improvement in patients with persistent atrial flutter and severe pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2011; 139 (3): 279–280. DOI: 10.1378/chest.10-1134.
278. Zylkowska J., Kurzyna M., Pietura R. et al. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011; 139 (3): 690–693. DOI: 10.1378/chest.10-1134.
279. Zylkowska J., Kurzyna M., Florczyk M. et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected

- death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2012; 142 (6): 1406–1416. DOI: 10.1378/chest.11-2794.
280. Russo V., Zompatori M., Galiè N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart*. 2012; 98 (3): 265–266. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301132.
 281. Demerouti E.A., Manginas A.N., Athanassopoulos G.D. et al. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respir. Care*. 2013; 58 (7): 1246–1254. DOI: 10.4187/respcare.02252.
 282. Lee M.S., Oyama J., Bhatia R. et al. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2010; 76 (4): 543–550. DOI: 10.1002/ccd.22592.
 283. Barst R.J., Ertel S.I., Beghetti M. et al. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (3): 665–677. DOI: 10.1183/09031936.00056110.
 284. Barst R.J., McGoon M.D., Elliott C.G. et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012; 125 (1): 113–122. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026591.
 285. van Loon R.L., Roofthoof M.T.R., Hillege H.L. et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011; 124 (16): 1755–1764. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969584.
 286. Moledina S., Hislop A.A., Foster H. et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart*. 2010; 96 (17): 1401–1406. DOI: 10.1136/hrt.2009.182378.
 287. Berger R.M., Beghetti M., Humpl T. et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012; 379 (9815): 537–546. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61621-8.
 288. Hansmann G., Hoepfer M.M. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 580–583. DOI: 10.1183/09031936.00065713.
 289. Cerro M.J., Abman S., Diaz G. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm. Circ.* 2011; 1 (2): 286–298. DOI: 10.4103/2045-8932.83456.
 290. Beghetti M., Berger R.M., Schulze-Neick I. et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 689–700. DOI: 10.1183/09031936.00140112.
 291. Schulze-Neick I., Beghetti M. Issues related to the management and therapy of paediatric pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19 (118): 331–339. DOI: 10.1183/09059180.00008510.
 292. Adatia I., Haworth S.G., Wegner M. et al. Clinical trials in neonates and children: report of the Pulmonary Hypertension Academic Research Consortium Pediatric Advisory Committee. *Pulm. Circ.* 2013; 3 (1): 252–266. DOI: 10.4103/2045-8932.109931.
 293. Lammers A.E., Hislop A.A., Flynn Y. et al. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2007; 93 (6): 739–743. DOI: 10.1136/hrt.2006.096412.
 294. Barst R.J., Maislin G., Fishman A.P. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999; 99 (9): 1197–1208. DOI: 10.1161/01.CIR.99.9.1197.
 295. Levy M., Celermajer D.S., Bourges-Petit E. et al. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J. Pediatr.* 2011; 158 (4): 584–588. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.09.025.
 296. Ivy D.D., Doran A.K., Smith K.J. et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (2): 161–169. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.031.
 297. Barst R., Ivy D., Widlitz A.C. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73 (4): 372–382. DOI: 10.1016/S0009-9236(03)00005-5.
 298. Rosenzweig E.B., Ivy D.D., Widlitz A. et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46 (4): 697–704. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.066.
 299. Beghetti M., Haworth S.G., Bonnet D. et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68 (6): 948–955. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03532.x.
 300. Barst R.J., Ivy D.D., Gaitan G. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012; 125 (2): 324–334. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016667.
 301. Barst R.J., Beghetti M., Pulido T. et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014; 129 (19): 1914–1923. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005698.
 302. Takatsuki S., Calderbank M., Ivy D.D. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr. Cardiol.* 2012; 33 (5): 683–688. DOI: 10.1007/s00246-012-0180-4.
 303. Douwes J.M., Roofthoof M.T., Van Loon R.L. et al. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. *Heart*. 2014; 100 (3): 224–230. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304895.
 304. Micheletti A., Hislop A.A., Lammers A. et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2006; 92 (7): 969–972. DOI: 10.1136/hrt.2005.077669.
 305. Boudjemline Y., Patel M., Malekzadeh-Milani S. et al. Patent ductus arteriosus stenting (transcatheter Potts shunt) for palliation of suprasystemic pulmonary arterial hypertension: a case series. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2013; 6 (2): e18–20. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000091.
 306. Baruteau A.E., Belli E., Boudjemline Y. et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 47 (3): e105–110. DOI: 10.1093/ejcts/ezu445.
 307. Esch J.J., Shah P.B., Cockrill B.A. et al. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2013; 32 (4): 381–387. DOI: 10.1016/j.healun.2013.01.1049.
 308. Ploegstra M.J., Douwes J.M., Roofthoof M.T. et al. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1616–1626. DOI: 10.1183/09031936.00030414.

309. Galiè N., Manes A., Palazzini M. et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*. 2008; 68 (8): 1049–1066.
310. Engelfriet P.M., Duffels M.G.J., Moller T. et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007; 93 (6): 682–687. DOI: 10.1136/hrt.2006.098848.
311. Beghetti M., Galiè N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (9): 733–740. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.025.
312. Daliento L., Somerville J., Presbitero P. et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (12): 1845–1855.
313. Hopkins W.E., Ochoa L.L., Richardson G.W. et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 1996; 15 (1, Pt 1): 100–105.
314. Manes A., Palazzini M., Leci E. et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (11): 716–724. DOI: 10.1093/eurheartj/eht072.
315. Hopkins W.E. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron. Artery Dis.* 2005; 16 (1): 19–25.
316. Diller G.P., Gatzoulis M.A. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007; 115 (8): 1039–1050. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592386.
317. Moller J.H., Patton C., Varco R.L. et al. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68 (15): 1491–1497. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90284-R.
318. van Albada M.E., Berger R.M. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease—the need for refinement of the Evian-Venice classification. *Cardiol. Young.* 2008; 18 (1): 10–17. DOI: 10.1017/S1047951107001849.
319. Schulze-Neick I., Beghetti M. Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart—cleaning up a dog's dinner. *Cardiol. Young.* 2008; 18 (1): 22–25. DOI: 10.1017/S1047951107001850.
320. Lopes A.A., Leary P.W. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. *Cardiol. Young.* 2009; 19 (Suppl. 1): 8–12. DOI: 10.1017/S1047951109003886.
321. Broberg C.S., Ujita M., Prasad S. et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (7): 634–642. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.056.
322. Gatzoulis M.A., Beghetti M., Galiè N. et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int. J. Cardiol.* 2007; 127 (1): 27–32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.04.078.
323. Zuckerman W.A., Leaderer D., Rowan C.A. et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 107 (9): 1381–1385. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.051.
324. Mukhopadhyay S., Sharma M., Ramakrishnan S. et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation*. 2006; 114 (17): 1807–1810. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603001.
325. Khanna D., Gladue H., Channick R. et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (12): 3194–3201. DOI: 10.1002/art.38172.
326. Gashouta M.A., Humbert M., Hassoun P.M. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Presse Med.* 2014; 43 (10, Pt 2): e293–304. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.06.007.
327. Coghlan J.G., Denton C.P., Gruenig E. et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (7): 1340–1349. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203301.
328. Humbert M., Yaici A., de Groote P. et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (11): 3522–3530. DOI: 10.1002/art.30541.
329. Hao Y.J., Jiang X., Zhou W. et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 963–972. DOI: 10.1183/09031936.00182813.
330. Hachulla E., Carpentier P., Gressin V. et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology*. 2009; 48 (3): 304–308. DOI: 10.1093/rheumatology/ken488.
331. Avouac J., Airo P., Meune C. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J. Rheumatol.* 2010; 37 (11): 2290–2298. DOI: 10.3899/jrheum.100245.
332. Gunther S., Jaïs X., Maitre S. et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (9): 2995–3005. DOI: 10.1002/art.34501.
333. Coghlan G. Does left heart disease cause most systemic sclerosis associated pulmonary hypertension? *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (4): 888–890. DOI: 10.1183/09031936.00025413.
334. Humbert M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (3): 549–555. DOI: 10.1183/09031936.00057010.
335. Fisher M.R., Mathai S.C., Champion H.C. et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (9): 3043–3050. DOI: 10.1002/art.22069.
336. Launay D., Sitbon O., Hachulla E. et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (12): 1940–1946. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202489.
337. O'Callaghan D.S., Dorfmueller P, Jaïs X, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: the bete noire of pulmonary hypertension in connective tissue diseases? *Presse Med.* 2011; 40 (1, Pt 2): e65–78. DOI: 10.1016/j.lpm.2010.10.017.
338. Demling R.H., Smith M., Gunther R. et al. Pulmonary injury and prostaglandin production during endotoxemia in conscious sheep. *Am. J. Physiol.* 1981; 240 (3): H348–353.
339. Jaïs X., Launay D., Yaici A. et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospec-

- tive analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (2): 521–531. DOI: 10.1002/art.23303.
340. Avouac J., Wipff J., Kahan A. et al. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (6): 808–814. DOI: 10.1136/ard.2007.077149.
 341. Launay D., Savale L., Berezne A. et al. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary working group. *Presse Med.* 2014; 43 (10, Pt 2): e345–363. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.020.
 342. Hoepfer M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet.* 2004; 363 (9419): 1461–1468. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16107-2.
 343. Zopey R., Susanto I., Barjaktarevic I. et al. Transition from hepatopulmonary syndrome to portopulmonary hypertension: a case series of 3 patients. *Case Rep. Pulmonol.* 2013; 2013: 561870. DOI: 10.1155/2013/561870.
 344. Krowka M.J., Swanson K.L., Frantz R.P. et al. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology.* 2006; 44 (6): 1502–1510. DOI: 10.1002/hep.21431.
 345. Kawut S.M., Krowka M.J., Trotter J.F. et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology.* 2008; 48 (1): 196–203. DOI: 10.1002/hep.22275.
 346. Roberts K.E., Fallon M.B., Krowka M.J. et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (9): 835–842. DOI: 10.1164/rccm.200809-1472OC.
 347. Krowka M.J., Miller D.P., Barst R.J. et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest.* 2012; 141 (4): 906–915. DOI: 10.1378/chest.11-0160.
 348. Le Pavec J., Souza R., Herve P. et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (6): 637–643. DOI: 10.1164/rccm.200804-613OC.
 349. Provencher S., Herve P., Jaïs X. et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology.* 2006; 130 (1): 120–126. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.10.013.
 350. Hoepfer M.M., Seyfarth H.J., Hoeffken G. et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (6): 1096–1102. DOI: 10.1183/09031936.00032407.
 351. Halank M., Knudsen L., Seyfarth H.J. et al. Ambrisentan improves exercise capacity and symptoms in patients with portopulmonary hypertension. *Z. Gastroenterol.* 2011; 49 (9): 1258–1262. DOI: 10.1055/s-0031-1273393.
 352. Reichenberger F., Voswinkel R., Steveling E. et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (3): 563–567. DOI: 10.1183/09031936.06.00030206.
 353. Kuo P.C., Johnson L.B., Plotkin J.S. et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation.* 1997; 63 (4): 604–606.
 354. Swanson K.L., Wiesner R.H., Nyberg S.L. et al. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am. J. Transplant.* 2008; 8 (11): 2445–2453. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02384.x.
 355. Sakai T., Planinsic R.M., Mathier M.A. et al. Initial experience using continuous intravenous treprostinil to manage pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage liver disease. *Transpl. Int.* 2009; 22 (5): 554–561. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00830.x.
 356. Savale L., Magnier R., Le Pavec J. et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 96–103. DOI: 10.1183/09031936.00117511.
 357. Humbert M., Segal E.S., Kiely D.G. et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (2): 338–344. DOI: 10.1183/09031936.00138706.
 358. Kia L., Shah S.J., Wang E. et al. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013; 13 (9): 2395–2401. DOI: 10.1111/ajt.12385.
 359. Krowka M.J., Plevak D.J., Findlay J.Y. et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver. Transplant.* 2000; 6 (4): 443–450. DOI: 10.1053/jlts.2000.6356.
 360. Ashfaq M., Chinnakotla S., Rogers L. et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (5): 1258–1264. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01701.x.
 361. Raevens S., De Pauw M., Reyntjens K. et al. Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25 (4): 495–502. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835c504b.
 362. Plotkin J.S., Kuo P.C., Rubin L.J. et al. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation.* 1998; 65 (4): 457–459.
 363. Austin M.J., McDougall N.I., Wendon J.A. et al. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver. Transplant.* 2008; 14 (3): 287–291. DOI: 10.1002/lt.21310.
 364. Grannas G., Neipp M., Hoepfer M.M. et al. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation.* 2008; 85 (4): 524–531. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181636f3f.
 365. Robalino B.D., Moodie D.S. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17 (2): 492–498. DOI: 10.1016/S0735-1097(10)80121-4.
 366. Barbaro G., Lucchini A., Pellicelli A.M. et al. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart.* 2006; 92 (8): 1164–1166. DOI: 10.1136/hrt.2005.076794.
 367. Degano B. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS.* 2010; 24 (1): 67–75. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328331c65e.
 368. Opravil M., Pechère M., Speich R. et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (3): 990–995. DOI: 10.1164/ajrccm.155.3.9117037.
 369. Sitbon O., Lascoux-Combe C., Delfraissy J.F. et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hyperten-

- sion in the current antiretroviral therapy era. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 108–113. DOI: 10.1164/rccm.200704-541OC.
370. Sitbon O., Gressin V., Speich R. et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (11): 1212–1217. DOI: 10.1164/rccm.200404-445OC.
371. Montani D., Achouh L., Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine* (Baltimore). 2008; 87 (4): 220–233. DOI: 10.1097/MD.0b013e31818193bb.
372. Lantuejoul S., Sheppard M.N., Corrin B. et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomas: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30 (7): 850–857. DOI: 10.1097/01.pas.0000209834.69972.e5.
373. Humbert M., Maître S., Capron F., et al. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomas. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (5, Pt 1): 1681–1685. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9708065.
374. Mandel J., Mark E.J., Hales C.A. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (5): 1964–1973. DOI: 10.1164/ajrccm.162.5.9912045.
375. Langleben D., Heneghan J.M., Batten A.P. et al. Familial pulmonary capillary hemangiomas resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1988; 109 (2): 106–109 [published erratum appears in *Ann. Intern. Med.* 1988; 109 (5): 439].
376. Best D.H., Sumner K.L., Austin E.D. et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomas. *Chest.* 2014; 145 (2): 231–236. DOI: 10.1378/chest.13-2366.
377. Seferian A., Helal B., Jaïs X. et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 75–83. DOI: 10.1183/09031936.00097911.
378. Rabiller A., Jaïs X., Hamid A. et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 108–113. DOI: 10.1183/09031936.06.00054105.
379. Montani D., Jaïs X., Price L.C. et al. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1348–1356. DOI: 10.1183/09031936.00017809.
380. Fang J.C., DeMarco T., Givertz M.M. et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult – a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (9): 913–933. DOI: 10.1016/j.healun.2012.06.002.
381. Ghio S., Gavazzi A., Campana C. et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (1): 183–188.
382. Thenappan T., Shah S.J., Gomberg-Maitland M. et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2011; 4 (3): 257–265. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958801.
383. Robbins I.M., Newman J.H., Johnson R.F. et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest.* 2009; 136 (1): 31–36. DOI: 10.1378/chest.08-2008.
384. Bursi F., McNallan S.M., Redfield M.M. et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (3): 222–231. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.076.
385. Gerges C., Gerges M., Lang M.B. et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest.* 2013; 143 (3): 758–766. DOI: 10.1378/chest.12-1653.
386. Moraes D.L., Colucci W.S., Givertz M.M. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation.* 2000; 102 (14): 1718–1723. DOI: 10.1161/01.CIR.102.14.1718.
387. Rapp A.H., Lange R.A., Cigarroa J.E. et al. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (7): 823–824.
388. Miller W.L., Grill D.E., Borlaug B.A. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1 (4): 290–299. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.05.001.
389. Tampakakis E., Leary P.J., Selby V.N. et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail.* 2015; 3 (1): 9–16. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.07.010.
390. Pellegrini P., Rossi A., Pasotti M. et al. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2014; 145 (5): 1064–1070. DOI: 10.1378/chest.13-1510.
391. Chatterjee N.A., Lewis G.D. Characterization of pulmonary hypertension in heart failure using the diastolic pressure gradient: limitations of a solitary measurement. *JACC Heart Fail.* 2015; 3 (1): 17–21. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.09.002.
392. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012; 34 (8): 1787–1847 [published erratum appears in *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15 (3): 361–362]. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105.
393. Khush K.K., Tasissa G., Butler J. et al. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am. Heart J.* 2009; 157 (6): 1026–1034. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.02.022.
394. Patel N.D., Weiss E.S., Schaffer J. et al. Right heart dysfunction after left ventricular assist device implantation: a comparison of the pulsatile Heart Mate I and axial-flow Heart Mate II devices. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (3): 832–840. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.05.016.
395. Torre-Amione G., Southard R.E., Loebe M.M. et al. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (2): 195–200. DOI: 10.1016/j.healun.2009.05.030.
396. Barnett C.F., DeMarco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail. Clin.* 2012; 8 (3): 447–459. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.04.009.
397. Bonderman D., Ghio S., Felix S.B. et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation.* 2013; 128 (5): 502–511. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458.

398. Oswald-Mammosser M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995; 107 (5): 1193–1198.
399. Kessler R., Faller M., Weitzenblum E. et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 164 (2): 219–224. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2006129.
400. Lettieri C.J., Nathan S.D., Barnett S.D. et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006; 129 (3): 746–752. DOI: 10.1378/chest.129.3.746.
401. Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005; 127 (5): 1531–1536. DOI: 10.1378/chest.127.5.1531.
402. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 172 (2): 189–194. DOI: 10.1164/rccm.200401-006OC.
403. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003; 167 (5): 735–740. DOI: 10.1164/rccm.2002.10-1130OC.
404. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E. et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 179 (7): 615–621. DOI: 10.1164/rccm.2008.11-1691OC.
405. Nathan S.D., Shlobin O.A., Barnett S.D. et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med*. 2008; 102 (9): 1305–1310. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.03.022.
406. Agusti A.G., Barbera J.A., Roca J. et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1990; 97 (2): 268–275. DOI: 10.1378/chest.97.2.268.
407. Barbera J.A., Roger N., Roca J. et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 1996; 347 (8999): 436–440.
408. Simonneau G., Escourrou P., Duroux P. et al. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N. Engl. J. Med*. 1981; 304 (26): 1582–1585. DOI: 10.1056/NEJM198106253042606.
409. Morrell N.W., Higham M.A., Phillips P.G. et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res*. 2005; 6: 88–95. DOI: 10.1186/1465-9921-6-88.
410. Saadjian A., Philip-Joet F., Paganelli F. et al. Long-term effects of cicletanine on secondary pulmonary hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1998; 31 (3): 364–371.
411. Stolz D., Rasch H., Linka A. et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur. Respir. J*. 2008; 32 (3): 619–628. DOI: 10.1183/09031936.00011308.
412. Blanco I., Gimeno E., Munoz P.A. et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 181 (3): 270–278. DOI: 10.1164/rccm.200907-0988OC.
413. Zisman D.A., Schwarz M., Anstrom K.J. et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363 (7): 620–628. DOI: 10.1056/NEJMoa1002110.
414. Blanco I., Santos S., Gea J. et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur. Respir. J*. 2013; 42 (4): 982–992. DOI: 10.1183/09031936.00176312.
415. Lederer D.J., Bartels M.N., Schluger N.W. et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD*. 2012; 9 (3): 268–275. DOI: 10.3109/15412555.2011.651180.
416. Goudie A.R., Lipworth B.J., Hopkinson P.J. et al. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet. Respir. Med*. 2014; 2 (4): 293–300. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70013-X.
417. Lang I.M., Pesavento R., Bonderman D. et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur. Respir. J*. 2013; 41 (2): 462–468. DOI: 10.1183/09031936.00049312.
418. Guerin L., Couturaud F., Parent F. et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb. Haemost*. 2014; 112 (3): 598–605. DOI: 10.1160/TH13-07-0538.
419. Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur. Respir. J*. 2013; 41 (4): 985–990. DOI: 10.1183/09031936.00201612.
420. Madani M.M., Wittine L.M., Auger W.R. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2011; 141 (3): 624–630. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.010.
421. Pepke-Zaba J., Hoepfer M.M., Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur. Respir. J*. 2013; 41 (1): 8–9. DOI: 10.1183/09031936.00181212.
422. 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. DOI: 10.1160/TH13-02-0097.
423. Lang I.M., Plank C., Sadushi-Kolici R. et al. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2010; 3 (12): 1287–1295. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.09.013.
424. Hoepfer M.M., Mayer E., Simonneau G. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 113 (16): 2011–2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565.
425. Sherrick A.D., Swensen S.J., Hartman T.E. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *Am. J. Roentgenol*. 1997; 169 (1): 79–82. DOI: 10.2214/ajr.169.1.9207504.
426. Ley S., Ley-Zaporozhan J., Pitton M.B. et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur. Radiol*. 2012; 22 (3): 607–616. DOI: 10.1007/s00330-011-2290-4.
427. Sugiyama M., Fukuda T., Sanda Y. et al. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn. J. Radiol*. 2014; 32 (7): 375–382. DOI: 10.1007/s11604-014-0319-8.
428. Shure D., Gregoratos G., Moser K.M. Fiberoptic angiography: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann. Intern. Med*. 1985; 103 (6, Pt 1): 844–850. DOI: 10.7326/0003-4819-103-6-844.

429. Skoro-Sajer N., Marta G., Gerges C. et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax*. 2014; 69 (2): 116–122. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203746.
430. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141 (3): 702–710. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
431. 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. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004.
432. Jenkins D., Mayer E., Sreaton N. et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 32–39. DOI: 10.1183/09059180.00009211.
433. Vuylsteke A., Sharples L., Charman G. et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 378 (9800): 1379–1387. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61144-6.
434. Thistlethwaite P.A., Madani M.M., Kemp A.D. et al. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 82 (6): 2139–2145. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.07.020.
435. Berman M., Tsui S., Vuylsteke A. et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (4): 1261–1267. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.06.037.
436. Mydin M., Berman M., Klein A. et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary endarterectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 92 (5): e101–e103. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.035.
437. Hughes R.J., Jaïs X., Bonderman D. et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (1): 138–143. DOI: 10.1183/09031936.06.00135905.
438. Skoro-Sajer N., Bonderman D., Wiesbauer F. et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb. Haemost.* 2007; 5 (3): 483–489. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02394.x.
439. Reichenberger F., Voswinckel R., Enke B. et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (5): 922–927. DOI: 10.1183/09031936.00039007.
440. Jaïs X., D'Armini A.M., Jansa P. et al. 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 (25): 2127–2134. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059.
441. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
442. 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 (1): 85–91. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.03.053.
443. Feinstein J.A., Goldhaber S.Z., Lock J.E. et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 103 (1): 10–13. DOI: 10.1161/01.CIR.103.1.10.
444. Kataoka M., Inami T., Hayashida K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (6): 756–762. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390.
445. Mizoguchi H., Ogawa A., Munemasa M. et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (6): 748–755. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077.
446. Sugimura K., Fukumoto Y., Satoh K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. J.* 2012; 76 (2): 485–488. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1217.
447. Inami T., Kataoka M., Shimura N. et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013; 6 (7): 725–736. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.03.009.
448. Andreassen A.K., Ragnarsson A., Gude E. et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013; 99 (19): 1415–1420. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303549.
449. Rubin L.J., Hoepfer M.M., Klepetko W. et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (7): 601–607. DOI: 10.1513/pats.200605-111LR.
450. Peacock A. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxia. *Br. Med. J.* 1990; 300 (6727): 763. DOI: 10.1136/bmj.300.6727.763.
451. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart*. 2001; 86 (Suppl. 1): II–II3.
452. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax*. 2008; 63 (Suppl. 2): ii1–ii41.
453. Barbera J.A., Escribano P., Morales P. et al. [Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC)]. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008; 61: 170–184.
454. Armstrong I., Rochnia N., Harries C. et al. The trajectory to diagnosis with pulmonary arterial hypertension: a qualitative study. *BMJ Open*. 2012; 2 (2): e000806. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000806.
455. Ghofrani H.A., Distler O., Gerhardt F. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int. J. Cardiol.* 2011; 154 (Suppl. 1): S20–S33.
456. Vachiery J.L., Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 313–320. DOI: 10.1183/09059180.00005412.

Поступила 02.03.17
Received March 02, 2017