

УДК 616.24+616.12-008.331.1]-07-085
DOI: 10.26435/UC.V011(30).298

К.В. Поляков

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ОТ ABEL AYERZA ДО НАШИХ ДНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В истории исследования легочной гипертензии (ЛГ) ключевым моментом является клиническое описание, сделанное аргентинским врачом Abel Ayerza (Абель Айерза) в 1901 году: у больного с дважды перенесенными пневмониями в анамнезе описаны одышка в покое, сонливость, продуктивный кашель, пальцы в виде «барабанных палочек», резчайший цианоз и другие признаки правожелудочковой недостаточности, тахикардия, тахипноэ, и полицитемия. На аутопсии определены хронический обструктивный бронхит с бронхоэктазами, «легочное сердце», а гистологическое исследование ткани легких показало гипертрофию меди и пролиферацию интимы легочных артерий с их тромбозом и реканализацией. Из-за резкого отличия картины от известных на то время заболеваний и резчайшего цианоза Айерза назвал заболевание «cardíaco negro» (черный цианоз). Позднее, Pedro Escudero описал склероз легочной артерии при «черном цианозе», считая его следствием хронической патологии легких. Ученик Айерзы, F.C. Arrillaga, поддержал эту мысль и считал склероз легочной артерии морфологическим субстратом «черного цианоза». После публикации его работ (диссертации и обзора) «болезнь Айерза» стала известна во всем мире. Позднее Arrillaga отмечал, что в некоторых случаях склероз легочной артерии и ее ветвей может быть первичным, а не следствием поражения легких. Эта теория в дальнейшем послужила основанием для выделения такой категории как первичная (в настоящее время – идиопатическая) ЛГ. В середине прошлого века с накоплением данных в разных возрастных группах неоднократно отмечалась этиологическая гетерогенность болезни Айерза, а в 1951 году Dresdale et al. гемодинамически определили ЛГ и назвали ее «первичной». Это название использовалось почти полвека, пока не изменилось на знакомое нам «идиопатическая» легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [1].

В дальнейшем более подробно была описана морфология «гипертензионной легочной со-

судистой болезни» на примере изменений при системно-легочных шунтах (септальных врожденных пороках сердца) [2], изучении большого количества случаев, когда был выставлен диагноз «первичной ЛГ» [3]. Также продолжалось изучение возможных причин и методов лечения разных видов ЛГ.

В 1973 году ВОЗ организовала первый Всемирный симпозиум по легочной гипертензии из-за эпидемии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), вызванной применением анорексигенного препарата Аминорекс, где был дан гемодинамический критерий заболевания, предложена простейшая его клиническая классификация и начата организация национальных регистров первичной ЛГ [4]. На последующих симпозиумах (1998, 2004, 2009, 2013 г.г.) расширялась клиническая классификация, дополнялись и расширялись методы лечения ЛГ, а также все больше внимания уделялось поиску этиологических и патогенетических механизмов, играющих роль в развитии различных форм ЛГ [5-8].

Гемодинамическое определение ЛГ

Согласно современным представлениям, нормальное среднее давление в легочной артерии (мДЛА) в покое составляет $14,0 \pm 3,3$ mmHg, а 20 mmHg – верхний его предел в два стандартных отклонения. Долгое время диагноз ЛГ выставлялся на основании мДЛА ≥ 25 mmHg, взятого эмпирически, но у множества пациентов с умеренным его повышением (21-24 mmHg) наблюдалась выраженная клиническая картина и отмечены плохие прогноз и исход болезни. В 2004 году на 3м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии в критерии диагностики ЛГ введен показатель уровня мДЛА при нагрузке, составлявший >30 mmHg [9], однако уже на следующем, 4м, он был исключен из-за невысокой диагностической достоверности вследствие наличия большого количества сопутствующих фак-

© К.В. Поляков, 2019

© Университетская Клиника, 2019

торов и множественных осложнений при проведении процедуры [10].

Однако такой показатель как мДЛА, взятый изолировано, недостаточен для диагностики ЛГ, поскольку может быть повышен вследствие увеличения сердечного выброса (СВ) или давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), и поэтому был введен показатель легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), в расчете которого учтены эти величины, подчеркивая необходимость проведения катетеризации правых отделов сердца с обязательным измерением указанных величин (см. табл.) [11].

Обновленная клиническая классификация ЛГ

Основной целью клинической классификации ЛГ явилось распределение по категориям клинических состояний, связанных с ЛГ, основанное на сходных патофизиологических механизмах, клинических проявлениях, гемодинамических характеристиках и ведении больного. Полная клиническая классификация ЛГ, действующая на настоящий момент, приведена ниже:

1. ЛАГ:

1.1. Идиопатическая ЛАГ;

1.2. Наследственная ЛАГ;

1.3. ЛАГ, вызванная лекарственными препаратами и токсинами (доказанная для Амिनорекса, Фенфлюрамина, Дексфенфлюрамина, Бенфлуорекса, метамфетаминов, Дасатиниба и токсического рапсового масла; возможная для кокаина, фенилпропаноламина, 1-триптофана, зверобоя, амфетаминов, интерферона- α и - β , алкилирующих агентов, Босутиниба, противовирусных агентов прямого действия на вирус гепатита С, Лефлуномида, Индирубина (китайское растение кинг-дай);

1.4. ЛАГ, связанная с:

1.4.1. болезнями соединительной ткани;

1.4.2. ВИЧ-инфекцией;

1.4.3. портальной гипертензией;

1.4.4. врожденными пороками сердца;

1.4.5. шистосомозом.

1.5. ЛАГ, поддающаяся длительному лечению блокаторами кальциевых каналов;

1.6. ЛАГ с явными признаками вовлечения вен и капилляров (легочная веноокклюзивная болезнь/легочной капиллярный гемангиоматоз);

1.7. синдром персистирующей ЛГ новорожденных.

2. ЛГ вследствие болезней левого желудочка:

2.1. ЛГ вследствие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка;

2.2. ЛГ вследствие сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка;

2.3. клапанные дефекты;

2.4. врожденные/приобретенные состояния сердечнососудистой системы, ведущие к посткапиллярной ЛГ.

3. ЛГ вследствие болезней легких и/или гипоксии:

3.1. обструктивные болезни легких;

3.2. рестриктивные болезни легких;

3.3. смешанные обструктивно-рестриктивные болезни легких;

3.4. гипоксия без болезней легких;

3.5. пороки развития легких.

4. ЛГ вследствие закупорки легочной артерии:

4.1. хроническая тромбоэмболическая ЛГ;

4.2. другие причины закупорки легочной артерии:

4.2.1. саркома (низкой или средней степени дифференцировки) или ангиосаркома;

4.2.2. другие злокачественные опухоли (рак почки, матки, эмбриональные опухоли яичек, и др.);

4.2.3. доброкачественные опухоли (лейомиома матки);

Таблица.

Гемодинамические критерии диагностики ЛГ

Вид ЛГ	Показатели	Клинические группы
Прекапиллярная ЛГ	мДЛА >20 mmHg ДЗЛА ≤15 mmHg ЛСС ≥3 ед. по Wood	1, 3, 4 и 5
Изолированная посткапиллярная ЛГ	мДЛА >20 mmHg ДЗЛА >15 mmHg ЛСС <3 ед. по Wood	2 и 5
Комбинированная (пре- и посткапиллярная) ЛГ	мДЛА >20 mmHg ДЗЛА >15 mmHg ЛСС ≥3 ед. по Wood	2 и 5

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; мДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ед. по Wood – единицы по Wood.

4.2.4. артериит без болезни соединительной ткани;

4.2.5. врожденный стеноз легочной артерии;

4.2.6. паразиты (гидатидный эхококкоз).

5. ЛГ с неясным и/или многофакторным механизмом развития:

5.1. болезни крови (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания);

5.2. общие расстройства и болезни обмена веществ (легочной гистиоцитоз из клеток Лангерганса, болезнь Гочера, болезни накопления гликогена, нейрофиброматоз, саркоидоз);

5.3. другие (хроническая почечная недостаточность с/без гемодиализа, фиброзирующий медиастинит);

5.4. сложные врожденные пороки сердца [11].

Патологическая анатомия ЛГ

ЛГ включает группу тяжелых клинических состояний, при которых обструктивная перестройка сосудистого русла легких приводит к повышению ДЛА и ЛСС, что является причиной прогрессирующей правожелудочковой недостаточности. Морфологически, наряду со склерозом крупных артерий эластического типа (главной, долевых и сегментарных), прослеживаются изменения, происходящие, по большей части, в дистальных артериях мышечного типа диаметром от 500 до 70 μm (гипертрофия и гиперплазия меди и фиброз интимы и адвентиции, тромбоз, плексиформные поражения). Такие артерии легко отличить от вен – четко выраженная медиа, ограниченная внутренней и наружной эластическими мембранами. Малые прекапиллярные артерии диаметром 70-20 μm (артериолы) также вовлекаются в процесс: возможны их потеря, облитерация, аномальная мускуляризация и периваскулярное воспаление [12].

Сложные поражения артерий состоят из следующих элементов: поражение по типу «луковичной шелухи» (концентрический слоистый фиброз интимы), плексиформное и дилатационное поражения, которые обычно располагаются рядом. Плексиформное поражение представляет собой очаговую пролиферацию эндотелиальных каналов, образованных миофибробластами, гладкомышечными клетками и соединительнотканым матриксом, с очаговым расширением и частичным разрушением стенки артерии. Обнаруживается чаще в месте ветвления пре- и интраацинарных артерий, в адвентиции крупных сосудов дистальнее выраженного сужения вследствие фиброза интимы. Дилатационное поражение обычно расположено дистальнее плексиформного [13, 14]. Хотя патофизиологическое значение сложных пора-

жений, характерных для ЛАГ, не выяснено, последние исследования показывают, что они могут быть проявлением возможного формирования анастомозов между легочным и системным кровотоком [12].

Также почти во всех группах ЛГ в процесс вовлечены капиллярное и посткапиллярное венозное русла. Так, при легочной веноокклюзивной болезни, преобладает поражение пресептальных венул и септальных вен, состоящее в фиброзной перестройке интимы вплоть до полного закрытия просвета; возможна гиперплазия гладкомышечных клеток. Такая перестройка венозной части русла часто связана с очаговым расширением и пролиферацией легочных капилляров с формированием двух-трех слоев капилляров в межальвеолярных перегородках (легочной капиллярный гемангиоматоз) [12].

Изменения клеточных регуляторных механизмов

Длительное и всестороннее изучение клеточных аномалий при ЛАГ привело к появлению термина эндотелиальной дисфункции, указывающего на нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в пользу вазоконстрикции, снижение антикоагулянтных свойств, изменения метаболизма, синтез активных форм кислорода, повышенную экспрессию молекул адгезии (E-селектин, межклеточная молекула адгезии 1 – ICAM1, молекула адгезии клеток сосудов 1 – VCAM1) и секрецию различных хемокинов, цитокинов и факторов роста [15]. Последние приводят к нарушению механизмов ангиогенеза и регенерации, что играет ключевую роль в перестройке сосудов. Также точно определено, что нарушение сигнального пути BMPR2 (ген, кодирующий белок костного морфогенетического рецептора 2 типа, представитель семейства трансформирующих факторов роста β (TGF- β)) неблагоприятно влияет на барьерную функцию эндотелия, метаболизм, воспаление и его разрешение; наблюдаются расщепление и слияние митохондрий, сохраняются поврежденные участки ДНК вследствие нарушения ее восстановления.

Нарушение сигнального пути BMPR2 не обошло стороной и гладкомышечные и адвентициальные клетки легочных сосудов – снижение количества белка BRCA1 приводит к усилению регулирующей роли поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1 (PARP1) в ответ на усиление влияния факторов повреждения ДНК, что позволяет клеткам противостоять влияниям окружающей среды, снижая последствия повреждения ДНК, приводя митохондрии в «режим выживания».

Снижение же регуляторной функции miRNA-124 ведет к усилению функции фактора сшива-

ния РНК – связывающего полипиримидиновые участки белка-1 (РТВР1) как в гладкомышечных клетках, так и в фибробластах. РТВР1 регулирует сшивание изоформ мышечной пируват-киназы, увеличивая накопление неактивной ее формы 2, усиливающей гликолиз, пролиферацию и сопротивление апоптозу даже в аэробных условиях. Также описаны изменения, касающиеся путей апоптоза, влияния воспалительных факторов, в частности интерлейкинов, эпителиально-мезенхимального перехода. Возможность влияния на эти и другие изменения, в том числе с помощью лекарственных средств, открывает большие перспективы в лечении ЛГ/ЛАГ, в связи с чем в настоящее время выполняется множество клинических исследований [12, 16].

Генетика и геномика ЛАГ

В конце прошлого века совершенствование методов исследований генома позволило изучить новые аспекты генетической предрасположенности в семьях с ЛАГ, что явилось движущим фактором в пересмотре классификации ЛАГ на 3м всемирном симпозиуме по легочной гипертензии [17]. Так, в 2000 году генетический анализ лиц с семейным анамнезом ЛАГ позволил определить гетерозиготные мутации в BMPR2. Впоследствии такие мутации были выявлены в некоторых случаях идиопатической ЛАГ [17, 18].

На настоящий момент установлено, что мутации в BMPR2 имеются в 70-80% случаев семейной (наследственной) ЛАГ и 10-20% идиопатической ЛАГ. У людей с диагностированной у более, чем одного члена семьи ЛАГ, но без мутации BMPR2 выявлена мутация в CAV1, кодирующем caveolin-1 (выявляется также у детей раннего возраста с липодистрофией и ЛАГ). Также определена мутация KCNK3 (элемент подсемейства К калиевых каналов-3), кодирующем калиевые каналы, определяющие мембранный потенциал и тонус легочных сосудов. При сравнении групп с манифестацией ЛАГ в детстве и взрослом возрасте обнаружены делеция и мутация с потерей функции в TBX4 (T-box 4) – гене, который также связан с синдромом малого надколенника. Его мутация – одна из наиболее частых генетических причин ЛАГ у детей и предполагает, что ЛАГ – «болезнь развития», если развивается в раннем детстве. Также тяжелая ЛАГ развивается в семьях с наследственной геморрагической телеангиоэктазией (синдром Рандю-Ослера-Вебера) и связана с мутациями ACVRL1 (ALK1) и ENG (эндоглина). Мутации во всех приведенных генах наследуются аутосомно-доминантно с неполной пенетрацией, что предполагает наличие дополнительных генетических, эпигенетических и/или факторов внешней среды [19]. В 2014 году была обнаружена биаллель-

ная мутация в EIF2AK4, гене, кодирующем 2α-киназу эукариотического фактора инициации трансляции-4, как причина наследственного легочного капиллярного гемангиоматоза и легочной веноокклюзивной болезни, наследуемая обычно аутосомно-рецессивно с почти полной пенетрацией в отличие от других форм ЛАГ, что позволяет диагностировать их без необходимости взятия биопсии легочной ткани. Описанные мутации ведут к проявлению различных эффектов, среди которых описаны изменения, касающиеся нарушения апоптоза, усиления пролиферации, изменения влияния воспалительных факторов, в частности интерлейкинов, активации эпителиально-мезенхимального перехода. Знание описанных изменений помогает в диагностике и прогностической оценке течения болезни, а также открывает перспективы поиска методов лечения [20].

Диагностика ЛГ

Диагностика ЛГ проводится по классической схеме, включающей сбор анамнеза, в том числе семейного, и жалоб больного, физикальных, лабораторных и инструментальных, включая инвазивные, исследований [21, 22]. Новые методы – вентиляционно-перфузионная монофотонная эмиссионная компьютерная томография, двуэнергетическая компьютерная томография, объемный динамический магнитный резонанс с контрастом и функциональный магнитный резонанс – обладают высокой чувствительностью и позволяют оценить как морфологические, так и перфузионные нарушения, что, наряду с возрастающей значимостью генетического консультирования, помогает точнее определиться с методами лечения и прогнозом заболевания [23]. Отмечено, что ЛГ, развивающаяся вследствие патологии левого желудочка, легких, закупорки легочной артерии и других болезней (клинические группы 2, 3, 4 и 5 соответственно по приведенной классификации) имеет более неблагоприятный прогноз и ограниченные методы лечения, и поэтому общая схема диагностики может быть модифицирована для каждой группы заболеваний [24-26].

Медикаментозно лечение ЛГ

Медикаментозно лечение ЛГ было одобрено и включено в лечебные алгоритмы уже после III Всемирного симпозиума по ЛГ и направлено на три главных регуляторных пути функционирования эндотелия: простаглицлиновый и оксида азота (NO), активность которых снижена, и эндотелиновый, активность которого повышена у больных с ЛАГ. Такой дисбаланс вазоактивных медиаторов играет решающую роль в развитии и прогрессировании пролиферативных изменений в мелких легочных артериях, что, при от-

сутствии лечения, может оказаться фатальным, а действие применяемых разными путями (внутривенно, подкожно, перорально и ингаляционно) лекарственных препаратов (аналоги простациклина, агонисты его рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа и стимуляторы гуанилатциклазы, а также антагонисты рецепторов эндотелина) направлено на восстановление нарушенного баланса [27-29].

Последние 15 лет прогресс в медикаментозном лечении ЛГ сводился к разработке и апробации новых препаратов и стратегий комбинированного лечения, а также расширению подходов к лечению, базирующихся на системном анализе реакции на лечение [30].

Кроме медикаментозного лечения для лече-

ния ЛАГ применяются хирургические методы: эндартериэктомия, предсердная септостомия, а также пересадка легких и комплекса «сердце-легкие» в случаях, не поддающихся лечению другими методами [31-33].

Все последние описанные достижения отражены в национальных клинических рекомендациях и успешно применяются на практике [34]. Но, к большому сожалению, несмотря на прогресс, достигнутый в лечении, некоторые формы ЛАГ остаются неуклонно прогрессирующими и приводящими к фатальному исходу состояниями, т.е., по сути неизлечимыми на текущий момент, что заставляет специалистов разных областей искать, разрабатывать и применять новые методы диагностики и лечения.

К.В. Поляков

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ОТ АВЕЛ АЙЕРЗА ДО НАШИХ ДНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В приведенном обзоре представлены краткая историческая справка и современное состояние проблемы легочной гипертензии – группы тяжелых состояний, характеризующихся обструктивной перестройкой сосудистого русла легких, приводящей к прогрессирующей правожелудочковой недостаточности. Отмечено, что, несмотря на прогресс, достигнутый в понимании механизмов развития, диагно-

стике и лечении, некоторые формы болезни остаются на текущий момент неизлечимыми, что является стимулом для специалистов разных областей для разработки и применения новых методов диагностики и лечения.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, классификация, диагностика, лечение.

К. V. Polyakov

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

PULMONARY HYPERTENSION: FROM ABEL AYERZA TILL NOWADAYS (LITERATURE REVIEW)

Brief historical background and state-of-the-art state of pulmonary hypertension – group of severe conditions characterized by obstructive remodeling of pulmonary vascular bed resulting in progressive right heart failure is presented in the review. It's marked that despite of the progress achieved in understanding of pathogenesis, di-

agnostics and treatment some forms of the disease are still incurable at this time which is the stimulus for different specialists for elaboration and application of new methods of diagnostics and treatment.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, classification, diagnostics, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mazzei J.A., Mazzei M.E. A tribute: Abel Ayerza and pulmonary hypertension. Eur. Respir. Rev. 2011; 20 (122): 220-221. doi:10.1183/09059180.00006811
2. Heath Donald, Edwards Jesse E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. Circulation. 1958; 18: 533-547. doi:10.1161/01.CIR.18.4.533
3. Wagenvoort C.A., Wagenvoort Noeke Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation. 1970; 42: 1163-1184.

REFERENCES

1. Mazzei J.A., Mazzei M.E. A tribute: Abel Ayerza and pulmonary hypertension. Eur. Respir. Rev. 2011; 20 (122): 220-221. doi:10.1183/09059180.00006811
2. Heath Donald, Edwards Jesse E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. Circulation. 1958; 18: 533-547. doi:10.1161/01.CIR.18.4.533
3. Wagenvoort C.A., Wagenvoort Noeke Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation. 1970; 42: 1163-1184.

4. Hatano S., Strasser T. eds. Primary pulmonary hypertension: Report on a WHO meeting. 1973, October 15-17; Geneva; Switzerland. WHO: Geneva; 1975. ISBN 92 4 156044 4 URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39094/9241560444_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата обращения 1.03.2019).
5. Galiè Nazzareno, Rubin Lewis J. Introduction: new insights into a challenging disease: a review of the third world symposium on pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl): S1. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.003
6. Humbert M., McLaughlin V.V. The 4th world Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S1-2. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.013
7. Galiè Nazzareno, Simonneau Gerald. The 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl D): D1-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.030>
8. Galiè N., McLaughlin V.V., Rubin L.J., et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1802148. doi:10.1183/13993003.02148-2018
9. Barst R.J. Evaluation and treatment for angina in pulmonary arterial hypertension. *Am J Med.* 2004; 116 (6): 427-428. doi:10.1016/j.amjmed.2004.01.002
10. Badesch D.B., Champion H.C., Sanchez M.A., Hoepfer M.M., Loyd J.E., Manes A., McGoon M., Naeije R., Olschewski H., Oudiz R.J., Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl S): S55-66. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.011
11. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801913. doi:10.1183/13993003.01913-2018
12. Humbert M., Guignabert C., Bonnet S. et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801887. doi:10.1183/13993003.01887-2018
13. Pietra et al. Histopathology of Pulmonary Hypertension. *JACC.* 2004; 43 (12 Suppl S): 25S-32S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.035
14. Stewart S., Rassl D. Advances in the understanding and classification of pulmonary hypertension. *Histopathology.* 2009; 54: 104-116. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.03180.x
15. Humbert M., Morrell N.W., Archer S.L., Stenmark K.R., MacLean M.R., Lang I.M., Christman B.W., Weir E.K., Eickelberg O., Voelkel N.F., Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004, 43 (12 Suppl S): 13S-24S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.029
16. Sitbon O., Gombert-Maitland M., Granton J. et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801908. doi:10.1183/13993003.01908-2018
17. Newman J.H., Trembath R.C., Morse J.A., Grunig E. et al. Genetic basis of pulmonary hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 33S-39S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.028
18. Machado R.D., Eickelberg O., Elliott C.G., Geraci M.W. et al. JACC Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl S): S32-42. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.015
19. Soubrier F., Chung W.K., Machado R., Grünig E. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl D): D13-21. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.035
20. Morrell N.W., Aldred M.A., Chung W.K., Elliott C.G. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801899. doi:10.1183/13993003.01899-2018
21. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A., Sitbon O., Krowka M.J., Olschewski H., Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 40S-47S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.032
4. Hatano S., Strasser T. eds. Primary pulmonary hypertension: Report on a WHO meeting. 1973, October 15-17; Geneva; Switzerland. WHO: Geneva; 1975. ISBN 92 4 156044 4 URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39094/9241560444_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата обращения 1.03.2019).
5. Galiè Nazzareno, Rubin Lewis J. Introduction: new insights into a challenging disease: a review of the third world symposium on pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl): S1. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.003
6. Humbert M., McLaughlin V.V. The 4th world Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S1-2. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.013
7. Galiè Nazzareno, Simonneau Gerald. The 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl D): D1-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.030>
8. Galiè N., McLaughlin V.V., Rubin L.J., et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1802148. doi:10.1183/13993003.02148-2018
9. Barst R.J. Evaluation and treatment for angina in pulmonary arterial hypertension. *Am J Med.* 2004; 116 (6): 427-428. doi:10.1016/j.amjmed.2004.01.002
10. Badesch D.B., Champion H.C., Sanchez M.A., Hoepfer M.M., Loyd J.E., Manes A., McGoon M., Naeije R., Olschewski H., Oudiz R.J., Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl S): S55-66. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.011
11. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801913. doi:10.1183/13993003.01913-2018
12. Humbert M., Guignabert C., Bonnet S. et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801887. doi:10.1183/13993003.01887-2018
13. Pietra et al. Histopathology of Pulmonary Hypertension. *JACC.* 2004; 43 (12 Suppl S): 25S-32S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.035
14. Stewart S., Rassl D. Advances in the understanding and classification of pulmonary hypertension. *Histopathology.* 2009; 54: 104-116. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.03180.x
15. Humbert M., Morrell N.W., Archer S.L., Stenmark K.R., MacLean M.R., Lang I.M., Christman B.W., Weir E.K., Eickelberg O., Voelkel N.F., Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004, 43 (12 Suppl S): 13S-24S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.029
16. Sitbon O., Gombert-Maitland M., Granton J. et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801908. doi:10.1183/13993003.01908-2018
17. Newman J.H., Trembath R.C., Morse J.A., Grunig E. et al. Genetic basis of pulmonary hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 33S-39S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.028
18. Machado R.D., Eickelberg O., Elliott C.G., Geraci M.W. et al. JACC Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl S): S32-42. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.015
19. Soubrier F., Chung W.K., Machado R., Grünig E. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl D): D13-21. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.035
20. Morrell N.W., Aldred M.A., Chung W.K., Elliott C.G. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801899. doi:10.1183/13993003.01899-2018
21. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A., Sitbon O., Krowka M.J., Olschewski H., Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 40S-47S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.032

22. Badesch D.B., Champion H.C., Sanchez M.A., Hoepfer M.M. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1, Suppl S): S55-66. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.011
23. Frost A., Badesch D., Gibbs J.S.R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801904. doi:10.1183/13993003.01904-2018
24. Vachiéry J.-L., Tedford R.J., Rosenkranz S. et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801897. doi:10.1183/13993003.01897-2018
25. Nathan S.D., Barbera J.A., Gaine S.P. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801914. doi:10.1183/13993003.01914-2018
26. Kim N.H., Delcroix M., Jais X. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801915. doi:10.1183/13993003.01915-2018
27. Badesch D.B., McLaughlin V.V., Delcroix M., Vizza C.D., Olschewski H., Sitbon O., Barst R.J. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):56S-61S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.036
28. Channick R.N., Sitbon O., Barst R.J., Manes A., Rubin L.J. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 62S-67S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.042
29. Ghofrani H.A., Pepke-Zaba J., Barbera J.A., Channick R. et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 68S-72S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.031
30. Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P., Grünig E. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53 1801889. doi:10.1183/13993003.01889-2018
31. Klepetko W., Mayer E., Sandoval J. et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 73S-80S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.039
32. Keogh A.M., Mayer E., Benza R.L., Corris P. et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1, Suppl S): S67-77. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.016
33. Hoepfer M.M., Benza R.L., Corris P. et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801906. doi:10.1183/13993003.01906-2018
34. Легочная гипертензия. Клинические рекомендации [ID: КР158] / Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. 2016. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/136> (дата обращения 1.03.2019).
22. Badesch D.B., Champion H.C., Sanchez M.A., Hoepfer M.M. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1, Suppl S): S55-66. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.011
23. Frost A., Badesch D., Gibbs J.S.R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801904. doi:10.1183/13993003.01904-2018
24. Vachiéry J.-L., Tedford R.J., Rosenkranz S. et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801897. doi:10.1183/13993003.01897-2018
25. Nathan S.D., Barbera J.A., Gaine S.P. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801914. doi:10.1183/13993003.01914-2018
26. Kim N.H., Delcroix M., Jais X. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801915. doi:10.1183/13993003.01915-2018
27. Badesch D.B., McLaughlin V.V., Delcroix M., Vizza C.D., Olschewski H., Sitbon O., Barst R.J. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):56S-61S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.036
28. Channick R.N., Sitbon O., Barst R.J., Manes A., Rubin L.J. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 62S-67S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.042
29. Ghofrani H.A., Pepke-Zaba J., Barbera J.A., Channick R. et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 68S-72S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.031
30. Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P., Grünig E. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53 1801889. doi:10.1183/13993003.01889-2018
31. Klepetko W., Mayer E., Sandoval J. et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 73S-80S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.039
32. Keogh A.M., Mayer E., Benza R.L., Corris P. et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1, Suppl S): S67-77. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.016
33. Hoepfer M.M., Benza R.L., Corris P. et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801906. doi:10.1183/13993003.01906-2018
34. Legochnaya gipertenziya. Klinicheskie rekomendatsii [ID: KR158] / Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertenzii. 2016. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/136> (data obrashcheniya 1.03.2019) (in Russian).