

Легочная артериальная гипертензия: течение и прогноз заболевания. Обзор литературы

Д.А. Затейщиков^{1,2}, Н.Б. Осипова¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы,

Pulmonary arterial hypertension: course and prognosis of the disease. Literature review

D.A. Zateyshchikov^{1,2}, N.B. Osipova¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia

Аннотация

Легочная гипертензия, как и «обычная» артериальная гипертония, может быть как самостоятельным, в том числе генетически обусловленным, заболеванием, так и осложнением значительного числа других болезней. Наибольшее число исследований в настоящее время посвящено легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), для которой разработано лечение, улучшающее течение. В настоящем обзоре описываются подходы к прогнозированию течения ЛАГ на основе клинических данных, данных функциональных методов обследования, регистрации биомаркеров и генетических данных.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, факторы риска, прогноз.

Abstract

Pulmonary hypertension – as well as “ordinary” arterial hypertension, can be both an independent, including genetically determined disease, and a complication of a significant number of other diseases. The largest number of studies currently devoted to pulmonary arterial hypertension (PAH), for which treatment has been developed that improves the course. This review describes approaches for predicting the course of PAH based on clinical data, data from functional examination methods, biomarker registration and genetic data.

Key words: pulmonary arterial hypertension, risk factors, prognosis.

В настоящее время легочную гипертензию определяют как группу разнородных по происхождению клинических состояний, при которых повышается давление в легочной артерии, при этом ее критерием считают повышение среднего давления >25 мм рт.ст. в покое.

Если давление заклинивания в легочных капиллярах при этом ≤ 15 мм рт. ст., говорят о прокапиллярной легочной гипертензии, превышение этого показателя (посткапиллярная легочная гипертензия) характерно для легочной гипертензии вследствие поражения левых отделов сердца.

Современная классификация легочной гипертензии (табл. 1) предполагает по патогенетическому признаку разделить все причины повышения давления в легочной артерии на 5 групп [1].

Настоящий обзор описывает течение и возможности прогнозирования форм заболеваний, относящихся к ЛАГ.

Потенциально корректируемые факторы

Функциональный класс и тест шестиминутной ходьбы. Переносимость физической нагрузки, выраженная в виде функционального класса

Таблица 1
Классификация легочной гипертензии 2015 г.

Номер группы	Название группы
Группа 1	Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) 1.1 Идиопатическая ЛАГ 1.2 Генетически обусловленная ЛАГ 1.2.1 Генотип с мутацией в гене BMPR2 1.2.2 Другие мутации 1.3 ЛАГ вследствие приема лекарств или токсинов 1.4 ЛАГ, ассоциированная с: 1.4.1 Заболеваниями соединительной ткани 1.4.2 ВИЧ –инфекцией 1.4.3 Портальной гипертензией 1.4.4 ВПС 1.4.5 Шистосомозом
Группа 1'	Веноокклюзационная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангiomатоз 1'.1 Идиопатическая 1'.2 Генетически обусловленная 1'.2.1 Генотип с мутацией в гене EIF2AK4 1'.2.2 Другие мутации 1'.3 ЛАГ вследствие приема лекарств или токсинов 1'.4 ЛАГ, ассоциированная с: 1'.4.1 Заболеваниями соединительной ткани 1'.4.2 ВИЧ –инфекцией
Группа 1''	Персистирующая ЛАГ новорожденных

Группа 2	Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца 2.1 Систолическая дисфункция желудочка сердца 2.2 Диастолическая дисфункция левого желудочка 2.3. Клапанные пороки 2.4. Врожденная и приобретенная обструкция выносящего тракта/кардиомиопатия 2.5. Врожденный/приобретенный стеноз легочных вен
Группа 3	Легочная гипертензия вследствие заболевания легких и/или гипоксии 3.1 ЛГ при ХОБЛ 3.2 ЛГ при интерстициальных заболеваниях легких 3.3 ЛГ при прочих легочных заболеваниях, сопровождающихся признаками рестрикции и обструкции 3.4 Расстройства дыхания во время сна 3.5 ЛГ при альвеолярной гиповентиляции 3.6 ЛГ вследствие пребывания в высокогорье 3.7 ЛГ вследствие аномалии развития легких
Группа 4	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и другие формы обструкции легочной артерии 4.1. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия 4.2. Другие формы обструкции ЛА 4.2.1. Ангиосаркома 4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли 4.2.3. Артерииты 4.2.4. Врожденный стеноз ЛА 4.2.5. Паразитарное поражение
Группа 5	Легочная гипертензия неясного многофакторного происхождения 5.1 ЛГ при гематологических заболеваниях – хронической гемолитической анемии, миелопролиферативных заболеваниях, спленэктомии 5.2 ЛГ при системных заболеваниях – саркоидозе, легочном гистиоцитозе, лимфангиолейомиоматозе 5.3 ЛГ при метаболических расстройствах – гликогеновых заболеваниях, тиреоидных, болезни Gaucher 5.4 Другие случаи ЛГ: опухоли, приводящие к обструкции легочной артерии, фиброзирующий медиастенит, хроническая почечная недостаточность

[2] или в виде дистанции, пройденной во время теста шестиминутной ходьбы, коррелирует с последующей выживаемостью больного ЛАГ. Тест шестиминутной ходьбы удобен своей простотой, прецизионностью и воспроизводимостью. Несмотря на длительность его использования, основные суждения по поводу его предсказательной ценности основывались на относительно небольших исследованиях. Однако после публикации данных регистра COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension), показавшего высокодостоверную ассоциацию результатов теста с исходами ЛАГ, сомнения в целесообразности использования данного параметра для оценки прогноза исчезли [3]. Снижение дистанции менее 165 м наилучшим образом коррелирует с выживаемостью. При этом при оценке результатов лечения

в качестве положительного результата следует учитывать не абсолютный прирост дистанции, а превышение ее более 440 м.

Параметры гемодинамики и структурно-функциональные характеристики миокарда, ассоциированные с течением легочной артериальной гипертензии. Параметры гемодинамики (измеренные инвазивным или неинвазивным способом), а также структурно-функциональные изменения сердца ассоциированы с течением легочной артериальной гипертензии. Значительное число исследований в этой области привело к описанию целого ряда признаков неблагоприятного исхода.

При проведении максимального (ограниченного симптомами) кардиопульмонального теста с физической нагрузкой у больных с идиопатической формой ЛАГ максимальную предсказующую ценность в отношении развития неблагоприятных исходов продемонстрировал параметр произведения максимального потребления кислорода на максимальное систоличенское артериальное давление [4].

Давление в правом предсердии и индексированный ударный объем сердца являются предикторами смерти или потребности в трансплантации комплекса сердце-легкие наряду с функциональным классом и результатами теста шестиминутной ходьбы. При этом сниженный индексированный ударный объем предсказывает неблагоприятные исходы даже среди тех больных, которые по общепринятым параметрам (тест шестиминутной ходьбы более 440 м, индексированный минутный объем более 2,5 л и I-II функциональный класс) имеют хороший прогноз [2].

У более тяжелых больных (III-IV функционального класса) из гемодинамических параметров прогностическую ценность демонстрирует отношение давления в правом предсердии к давлению заклинивания [5]. Более благоприятному течению заболевания соответствует отношение RAP/PAWP < 1.

Такие эхокардиографические параметры, как расчетное давление в правом предсердии, наличие умеренно выраженной и особенно выраженной трикуспидальной регургитации [6], а также выпот в перикарде, с высокой степенью достоверности коррелируют с неблагоприятными исходами заболевания [7]. Кроме того, с неблагоприятными исходами ассоциированы такие параметры правого желудочка, как систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE), скорость движения кольца ТК со стороны свободной стенки в систолу по данным тканевой миокардиальной допплерографии (RV S'), фрак-

ция изменения площади правого желудочка (RV FAC) и степень деформации правого желудочка [8–10]. Изменение площади правого желудочка и ударного объема может быть критерием не только неблагоприятного прогноза, но и эффективности лечения [11, 12].

В последние годы в связи с усовершенствованием методик эхокардиографии все чаще используются методики трехмерного анализа. Одной из них является оценка деформации миокарда с использованием анализа пространственного движения акустических пятен (спеклов), отражающих динамику деформации отдельных слоев миокарда на трехмерном эхокардиографическом изображении. Такой анализ позволяет выявить самые ранние нарушения сократимости миокарда и намного точнее измерить его функциональные возможности. Оценка площади деформации правого желудочка при легочной гипертензии позволяет получить дополнительные данные в отношении прогноза заболевания. Величина так называемой глобальной площади деформации правого желудочка, превышающая 18% – достоверный прогностический маркер неблагоприятных исходов легочной гипертензии при 6-месячном наблюдении [13].

Биохимические маркеры неблагоприятного течения легочной артериальной гипертензии

Натрийуретические пептиды. Исследование уровня натрийуретических пептидов является ключевым методом оценки тяжести и прогноза у больных сердечной недостаточностью. Превышение мозгового натрийуретического пептида 340 пг/мл, по данным регистра REVIAL, с высокой степенью достоверности предсказывает худшую пятилетнюю выживаемость больных легочной артериальной гипертензией [14]. При использовании NT-фрагмента (NT-proBNP) для оценки уровня данного биомаркера неблагоприятному прогнозу соответствует превышение его уровня в 895 пг/мл [15]. Кроме того, об ухудшении течения заболевания свидетельствует увеличение NT-proBNP на 250 пг/мл и более [16]. В настоящее время измерение NT-proBNP является обязательным компонентом комплексной оценки прогноза при легочной артериальной гипертензии (см. ниже).

Другие биомаркеры. У больных с неблагоприятным течением ЛАГ исходно отмечалось повышение уровня **ренина**, которое является независимым прогностическим признаком неблагоприятных исходов заболевания наряду с повышением NT-proBNP, при этом уровень альдостерона не повышался [17].

Еще одним неблагоприятным прогностическим фактором оказался **сниженный уровень альбумина**, который, по некоторым данным, может фиксироваться у четверти больных ЛАГ [18]. Кроме того, **анемия и нарушенная функция почек** (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/м²) также указывают на вероятность неблагоприятных исходов у таких больных [15, 19].

Некорректируемые факторы, ассоциированные с прогнозом у больных легочной артериальной гипертензией

Течение легочной гипертензии в зависимости от ее происхождения. Несмотря на длительную историю изучения, данных, касающихся сопоставления выживаемости больных легочной гипертензией в зависимости от ее происхождения, не так много. Это связано с тем, что в течение последних десятилетий существенно изменились как представления о происхождении ЛГ (и принадлежности к соответствующей классификационной группе), так и принципы лечения заболевания. Вероятно, именно поэтому в современные стратификационные схемы этиология ЛГ не включена. Тем не менее очевидно, что происхождение ЛГ имеет ключевое значение для прогноза заболевания.

В наиболее масштабном исследовании, опубликованном в 2017 г., проанализированы данные по течению заболевания у 2067 больных ЛГ, в том числе больных 1-й группы (ЛАГ) - 685, 2-й группы (вследствие левожелудочковой недостаточности) - 307 больных, 3-й группы (вследствие заболеваний легких) - 546 больных, 4-й группы (хронической тромбоэмболической легочной гипертензии) - 459 больных и, наконец, 5-й группы - 70 больных. Худшая выживаемость была у больных 3-й и 5-й групп, наилучшая – у больных 4-й группы, несколько хуже – у больных 1-й и 2-й групп [20].

Среди больных ЛАГ (1-я группа) худшая выживаемость зарегистрирована у больных веноокклюзионной болезнью легких и у больных ЛАГ, ассоциированной с системным заболеванием, наилучшая – у больных ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Среди больных с левожелудочковой недостаточностью самый низкий показатель выживаемости отмечался у больных с комбинированной пре- и посткардилярной гипертензией, выживаемость больных ХОБЛ превышала аналогичный показатель у больных с интерстициальным поражением легких.

Больные ЛАГ, у которых удается проследить наследственную отягощенность (с семейной фор-

мой ЛАГ), имеют худший прогноз по сравнению с больными идиопатической формой ЛАГ [21].

Портопульмональная гипертензия (ППГ). В британском регистре при наблюдении за больными с портолегочной гипертензией, ассоциированной с циррозом, и ППГ с нецирротическим вкладом показано, что продолжительность жизни больных с ППГ была такая же, как у больных с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями, но гораздо хуже, чем при ИЛАГ. Чаще давление в легочной артерии отмечалось у женщин. Стандартные показатели клинико-инструментальной диагностики ЛАГ являлись прогностически значимыми, в том числе и в отношении течения цирроза. Продолжительность жизни у данных больных зависит от тяжести и прогрессирования заболевания печени, при этом лечение гепатита может ухудшить течение легочной гипертензии, кроме того, таким больным невозможно произвести пересадку печени и назначить антагонисты эндотелина из-за их гепатотоксичности [22–24].

Пол и возраст. Женщины заболевают ЛАГ в четыре раза чаще, чем мужчины. Эта закономерность относится и к наследственным формам ЛАГ (за исключением веноокклюзионной болезни легких). Данный факт указывает на «привязку» пенетрантности заболевания к полу больного. В то же время у мужчин данное заболевание протекает более тяжело и начинается, как правило, в более молодом возрасте [25, 26].

Чем в более раннем возрасте развивается ЛАГ, тем тяжелее течение заболевания [27, 28]. Данная закономерность отсутствует у больных с ассоциированной с системным заболеванием легочной гипертензией (здесь развитие ЛАГ в старших возрастных группах ассоциировано с неблагоприятным прогнозом) [29].

Наследственные факторы и течение легочной артериальной гипертензии. Определяющая роль наследственности в течении легочной артериальной гипертензии проявляется уже на уровне расовых различий. Так, принадлежность азиатской расе или наличие африканских корней ассоциировано с существенно менее благоприятным течением заболевания [30]. Однако наиболее существенные различия удается выявить при проведении генотипирования.

Патологические варианты гена BMP2. В целом, прогноз у больных с врожденной формой ЛАГ хуже, чем у остальных больных. Наибольшее число исследований в данной области посвящено прогнозу заболевания у носителей патологических вариантов гена BMP2. Такое носительство сопровождается более тяжелым течени-

ем заболевания, развитием в более раннем возрасте, быстрым развитием сердечной недостаточности и более высокой частотой ранних фатальных событий. Среди больных легочной гипертензией, имеющих патологический вариант гена BMP2, при проведении вазореактивного теста результат практически всегда отрицательный [27, 28, 31]. При этом морфологическая картина – гипертрофия, апоптоз, фиброз, плотность капилляров, признаки воспаления и сердечного метаболизма – была сходна у носителей мутации и не носителей [32]. Еще более ранним началом и более тяжелым течением характеризуется ЛАГ вследствие патологического варианта гена ACVRL1. Однако легочное сосудистое сопротивление и продолжительность жизни у детей с указанными мутациями были значительно ниже, чем у детей без мутаций [33].

Мутации в KCNA5 также были идентифицированы, прежде всего, как усугубляющие течение ЛАГ у больных с мутацией BMP2, что приводит к более раннему началу и более тяжелому течению болезни [34].

Патологические варианты гена EIF2AK4. При семейных формах веноокклюзионной болезни легких выявлены мутации в гене EIF2AK4, обнаружение данной мутации также ассоциируется с более ранним началом заболевания по сравнению с не носителями и смертностью в более раннем возрасте [35–37].

Комплексная оценка риска у больного легочной артериальной гипертензией

Первую стратификационную схему разработали на основании данных регистра REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management). В схему были включены следующие параметры – форма ЛАГ, наличие почечной недостаточности, возраст старше 60 лет, функциональный класс, снижение систолического артериального давления менее 110 мм рт.ст., тахикардия (более 92 ударов в минуту), пройденная за 6 мин дистанция, уровень натрийуретического пептида, наличие выпота в перикард, диффузионная способность легких, среднее давление в правом предсердии и легочное сосудистое сопротивление [21].

Однако большее распространение получила оценка риска с использованием факторов, вошедших в Европейские рекомендации 2015 г. (табл. 2).

Данный набор факторов риска прошел валидацию на когорте регистра СОМПЕРА, которая подтвердила правильность такой прогностической классификации [38]. Использовать эту шка-

Таблица 2

Факторы риска в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества [1]

	Низкий риск (<5% за год)	Промежуточный риск (5–10% за год)	Высокий риск (>10% за год)
	I, II	III	IV
Тест 6-м ходьбы	>440 м	165–440 м	<165 м
Уровень NT-proBNP	<300 ng/L	300–1400 ng/L	>1400 ng/L
Данные ЭхоКГ			
Площадь правого предсердия	<18 cm ²	18–26 cm ²	>26 cm ²
Перикардиальный выпот	Нет	Нет или минимальный	Имеется
Гемодинамические параметры			
Давление в правом предсердии	<8 mmHg	8–14 mmHg	>14 mmHg
Сердечный индекс	> 2.5 л/мин/м ²	2.0–2.4 л/мин/м ²	< 2.0 л/мин/м ²
SvO ₂	>65%	60–65%	<60%

лу можно следующим образом – всем факторам риска присваивается от 1 до 3 баллов (1 балл – низкий риск, 2 балла – промежуточный и 3 балла – высокий), затем вычисляется среднее значение из всех имеющихся факторов для конкретного больного. Значение округляется до целого числа. Такое разделение достоверно различает больных ЛАГ (идиопатической, семейной, ассоциированной с системными заболеваниями, врожденными пороками, ВИЧ или с порталной гипертензией, а также ЛАГ, индуцированной легарствами) [39].

Возможность использования критерии, указывающих на низкий риск развития неблагоприятных исходов, была изучена на 1017 больных ЛАГ. Оказалось, что они лучше всего дискриминируют группу по риску смерти или необходимости трансплантации комплекса сердце-легкие не при первом обследовании, а в том случае, если больной прожил хотя бы год после постановки диагноза ЛАГ. При первом обследовании наиболее значимым фактором оказалась дистанция более 440 м, пройденная больным за 6 мин, при повторном же обследовании такими факторами, кроме шестиминутной дистанции, были I-II функциональный класс, давление в правом предсердии менее 8 мм рт.ст., а также сердечный индекс 2,5 л/мин/м² и более. Лучше всего при дальнейшем наблюдении выживали больные, имевшие все 4 критерия низкого риска [40].

Таким образом, постепенное накопление информации, касающейся течения ЛАГ, дает основу для индивидуализации лечения таких больных и своевременной постановки вопроса в отношении пересадки легких.

Литература

1. Galie N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur. Heart. Journal. 2016; 37(1): 67–119, /https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehv317.
2. Weatherald J., Boucly A., Chemla D. S. et al. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2018; 137(7): 693–704, /https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029254.
3. Zelniker T.A., Huscher D., Vonk-Noordegraaf A. et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Clin. Res. Cardiol. 2018; 107(6): 460–470, /https://doi.org/10.1007/s00392-018-1207-5.
4. Tang Y., Yao L., Liu Z. et al. Peak circulatory power is a strong prognostic factor in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Respir. Med. 2018; 135: 29–34, /https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.003.
5. Fares W.H., Bellumkonda L., Tonelli A.R. et al. Right atrial pressure/pulmonary artery wedge pressure ratio: A more specific predictor of survival in pulmonary arterial hypertension. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2016; 35(6): 760–767, /https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.028.
6. Chen L., Larsen C.M., Le R.J. et al. The prognostic significance of tricuspid valve regurgitation in pulmonary arterial hypertension. Clin. Resp. J. 2018; 12(4): 1572–1580, /https://doi.org/10.1111/crj.12713.
7. Austin C., Burger C., Kane G. et al. High-risk echocardiographic features predict mortality in pulmonary arterial hypertension. Am. Heart J. 2017; 189: 167–176, /https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.04.013.
8. Hoette S., Creuze N., Gunther S. et al. RV Fractional Area Change and TAPSE as Predictors of Severe Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension: A CMR Study. Lung. 2018; 196(2): 157–164, /https://doi.org/10.1007/s00408-018-0089-7.
9. Hopper R.K., Wang Y., DeMatteo V. et al. Right ventricular function mirrors clinical improvement with use of prostacyclin analogues in pediatric pulmonary hypertension. Pulm. Circ. 2018; 8(2): 2045894018759247, /https://doi.org/10.1177/2045894018759247.
10. Whitaker M.E., Nair V., Sinari S. et al. Diabetes Mellitus Associates with Increased Right Ventricular Afterload and Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. Am. J. Med. 2018; 131(6): 702 e707–702 e713, /https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.046.
11. Brown S.B., Raina A., Katz D. et al. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with

- pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011; 140(1): 27-33, /<https://doi.org/10.1378/chest.10-1136>.
12. Badagliacca R., Poscia R., Pezzuto B. et al. Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2017, /<https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.09.026>.
13. Moceri P., Duchateau N., Baudouy D. et al. Three-dimensional right-ventricular regional deformation and survival in pulmonary hypertension. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* 2018; 19(4): 450-458, /<https://doi.org/10.1093/ejci/exj163>.
14. Frantz R.P., Farber H.W., Badesch D.B. et al. Baseline and Serial Brain Natriuretic Peptide Level Predicts 5-Year Overall Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Data From the REVEAL Registry. *Chest.* 2018; 154(1): 126-135, /<https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.009>.
15. Sargent L., Longo S., Lousada N. et al. Nt-ProBNP, Anaemia and Renal function are independent predictors of hospitalization in outpatients with pulmonary artery hypertension. *Rev. Port. Pneumol.* (2006). 2015; 21(1): 46-47, /<https://doi.org/10.1016/j.rppn.2014.09.004>.
16. Soon E., Doughty N.J., Treacy C.M. et al. Log-transformation improves the prognostic value of serial NT-proBNP levels in apparently stable pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* 2011; 1(2): 244-249, /<https://doi.org/10.4103/2045-8932.83450>.
17. Placido R., Cortez-Dias N., Robalo Martins S. et al. Prognostic stratification in pulmonary hypertension: A multi-biomarker approach. *Rev. Port. Cardiol.* 2017; 36(2): 111-125, /<https://doi.org/10.1016/j.repc.2016.08.005>.
18. Snipelisky D., Jentzer J., Batal O. et al. Serum albumin concentration as an independent prognostic indicator in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin. Cardiol.* 2018; 41(6): 782-787, /<https://doi.org/10.1002/clc.22954>.
19. Bitker L., Sens F., Payet C. et al. Presence of Kidney Disease as an Outcome Predictor in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am. J. Nephrol.* 2018; 47(2): 134-143, /<https://doi.org/10.1159/000487198>.
20. Gall H., Felix J.F., Schneck F.K. et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2017; 36(9): 957-967, /<https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.016>.
21. Benza R.L., Gomberg-Maitland M., Miller D.P. et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141(2): 354-362, /<https://doi.org/10.1378/chest.11-0676>.
22. Sithamparanathan S., Nair A., Thirugnanasothy L. et al. Survival in portopulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2017; 36(7): 770-779, /<https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.12.014>.
23. Manders E., Bonta P.I., Kloek J.J. et al. Reduced force of diaphragm muscle fibers in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2016; 311(1): L20-28, /<https://doi.org/10.1152/ajplung.00113.2016>.
24. 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.
25. Assagaf H., Felty Q.: Gender, Estrogen, and Obliterative Lesions in the Lung. *Int. J. Endocrinol.* 2017; 2017: 8475701, /<https://doi.org/10.1155/2017/8475701>.
26. Wijeratne D.T., Lajkosz K., Brogly S.B. et al. Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups I to 4 Pulmonary Hypertension: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2018; 11(2): e003973, /<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003973>.
27. Evans J.D., Girerd B., Montani D. et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *The lancet Respiratory medicine.* 2016; 4(2): 129-137, /[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00544-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00544-5).
28. Treacy C.M., Buasso D.T., Doughty N. et al. P139 Survival of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension BMPR2 Mutation Carriers Vs BMPR2 Non Carriers. *Thorax.* 2012; 67(Suppl 2): A122.121-A122, /<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202678.422>.
29. Morrisroe K., Stevens W., Huq M. et al. Survival and quality of life in incident systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Arthritis. Res. Ther.* 2017; 19(1): 122, /<https://doi.org/10.1186/s13075-017-1341-x>.
30. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95(2): 199-203, /<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.09.006>.
31. Elliott C.G., Glissmeyer E.W., Havlena G.T. et al. Relationship of BMPR2 Mutations to Vasoreactivity in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2006; 113(21): 2509-2515, /<https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.601930>.
32. van der Bruggen C.E., Happe C.M., Dorfmuller P. et al. Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2 Mutation in Pulmonary Arterial Hypertension: A View on the Right Ventricle. *Circulation.* 2016; 133(18): 1747-1760, /<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020696>.
33. Pfarr N., Fischer C., Ehlken N. et al. Hemodynamic and genetic analysis in children with idiopathic, heritable, and congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. *Respir. Res.* 2013; 14: 3, /<https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-3>.
34. Leopold J.A., Maron B.A.: Molecular Mechanisms of Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *International journal of molecular sciences.* 2016; 17(5), /<https://doi.org/10.3390/ijms17050761>.
35. Eyries M., Montani D., Girerd B. et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nature genetics.* 2014; 46(1): 65-69, /<https://doi.org/10.1038/ng.2844>.
36. Montani D., Girerd B., Jais X. et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Resp. Med.* 2017; 5(2): 125-134, /[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30438-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30438-6).
37. Navas Tejedor P., Palomino Doza J., Tenorio Castano J.A. et al. Variable Expressivity of a Founder Mutation in the EIF2AK4 Gene in Hereditary Pulmonary Veno-occlusive Disease and Its Impact on Survival. *Rev. Esp. Cardiol (Engl Ed).* 2018; 71(2): 86-94, /<https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.03.034>.
38. Hoeper M.M., Kramer T., Pan Z. et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur. Res. J.* 2017; 50(2), /<https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>.
39. Kyhammar D., Kjellstrom B., Hjalmarsson C. et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart. J.* 2017; /<https://doi.org/10.1093/eurheartj/exz257>.
40. Boucly A., Weatherald J., Savale L. et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Res. J.* 2017; 50(2), /<https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>.

Для корреспонденции/Corresponding author
Затейщиков Дмитрий Александрович/ Zateyshchikov Dmitriy
dz@bk.ru

Конфликт интересов отсутствует