

Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра

И.Е. Чазова, О.А. Архипова, Т.В. Мартынюк от имени коллектива соавторов

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить распространенность, особенности клинического течения заболевания, проводимую терапию и смертность у больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) по данным Национального регистра.

Материалы и методы. В настоящий анализ на проспективной основе включены пациенты в возрасте старше 18 лет с верифицированным диагнозом ЛАГ [идиопатическая ЛАГ (ИЛГ); ЛАГ, индуцированная с приемом лекарств и токсинов; наследуемая ЛАГ (НЛАГ); ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС); ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ); ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией (ЛАГ-ВИЧ); с портальной-легочной гипертензией (портоЛАГ)]. Наблюдение проводилось в 15 экспертных центрах России с 01.01.2012 по 31.12.2017 г.

Результаты. В регистр включено 470 пациентов с ЛАГ, из которых ИЛГ – 41,5%, ЛАГ-ВПС – 36%, ЛАГ-СЗСТ – 19,5%, НЛАГ – 0,4%, портоЛАГ – 1,9%, ЛАГ-ВИЧ – 0,4%, индуцированная приемом лекарств и токсинов – 0,4%. Распространенность среди женщин составляла 84%. Возраст на момент включения пациентов в регистр для всей группы ЛАГ в среднем составил 42,7±15,3 года. Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы составила 361,3±129,3 м. Среди всех больных ЛАГ 65% имели III/IV функциональный класс (ФК) на момент установления диагноза, среди ИЛГ – 62%. ЛАГ-специфическую терапию получали 69,9%, из них 62,1% – монотерапию, 32,7% принимали двухкомпонентную и 5,2% – трехкомпонентную терапию. Силденафил являлся наиболее часто назначаемым в качестве единственного ЛАГ-специфического препарата. Бозентан назначали 31,6% пациентов, риоцигуат – 6,4%, амбризентан – 3,4%, мацитантан – 2,1% и илопрост – 2,0%. Выживаемость пациентов с ЛАГ составила 98,9% за 1 год наблюдения, 94,1% за 3 года и 86,0% за 5 лет.

Заключение. Данные регистра косвенно указывают на необходимость увеличения усилий, направленных на улучшение диагностики системных заболеваний соединительной ткани у взрослых, а также врожденных пороков сердца в детском возрасте с целью проведения своевременного оперативного лечения. В последние годы в клиническую практику внедрены ЛАГ-специфические препараты нового поколения, однако в России отсутствуют парентеральные простагоиды, которые применяются у самых тяжелых больных.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, лечение легочной гипертензии, выживаемость при легочной гипертензии.

Для цитирования: Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 24–31.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024

Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry

I.E. Chazova, O.A. Arkhipova, T.V. Martynyuk on behalf of the team of co-authors

A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology of National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. Assess the prevalence, clinical course, current therapy, and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the National Registry.

Materials and methods. In the prospective study we included patients over 18 years of age with diagnosed PAH [idiopathic PAH (IPAH); Drug- and Toxin-Induced Pulmonary Hypertension; inherited PAH; PAH associated with congenital heart disease (PAH-CHD); PAH associated with systemic connective tissue disease (PAH-CTD); PAH associated with HIV infection (PAH-HIV); with portal pulmonary hypertension (portoPAH)]. The observation was carried out in 15 expert centers of Russia from 01.01.2012 to 31.12.2017.

Results. Our registry included 470 patients with PAH: IPAH – 41.5%, PAH-CHD – 36%, PAH-CTD – 19.5%, inherited PAH – 0.4%, portoPAH – 1.9%, PAH-HIV – 0.4%, Drug- and Toxin-Induced PAH – 0.4%. The prevalence among women was 84%. The mean age at the time of patient enrollment in the registry for the overall group of PAH was 42.7±15.3 years. The distance in the 6-minute walking test was 361.3±129.3 m. Among all patients with PAH, 65% had functional class (FC) III/IV at the time of diagnosis, among IPAH – 62%. 69.9% received PAH-specific therapy, of which 62.1% – monotherapy, 32.7% – dual combination therapy, and 5.2% triple therapy. Sildenafil is the most commonly prescribed drug in the regimen of monotherapy. 31.6% of patients were treated with bosentan, 6.4% – riociguat, 3.4% – ambrisentan, 2.1% – macitentan and 2.0% iloprost. Survival of patients with PAH was 98.9% at 1 year of follow-up, 94.1% at 3 years and 86.0% at 5 years.

Conclusion. The registry data indirectly indicates the need to increase efforts aimed at improving the diagnosis of systemic connective tissue diseases in adults, as well as congenital heart defects in children for timely surgical treatment. In recent years, PAH-specific drugs of the new generation have been introduced into clinical practice, but currently in Russia there are no parenteral prostanooids, which are recommended for the most severe patients.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, treatment of pulmonary hypertension, survival in pulmonary hypertension, register of patients with pulmonary hypertension.

For citation: Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (1): 24–31.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024

ВПС – врожденные пороки сердца
 ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии
 ДЛАСр – давление в ЛА среднее
 ИЛГ – идиопатическая ЛАГ
 КПОС – катетеризация правых отделов сердца
 КТИ – кардиоторакальный индекс
 ЛА – легочная артерия
 ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
 ЛАГ-ВИЧ – ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией
 ЛАГ-ВПС – ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца
 ЛАГ-СЗСТ – ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани
 ЛГ – легочная гипертензия
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛЛА – левая ветвь ЛА
 ЛП – левое предсердие
 ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
 НЛАГ – наследуемая ЛАГ
 ОФП – острая фармакологическая проба

ПЖ – правый желудочек
 ПЛА – правая ветвь ЛА
 портоЛГ – ЛАГ, ассоциированная с портальной-легочной гипертензией
 ПП – правое предсердие
 СВ – сердечный выброс
 СДЛА – систолическое давление в ЛА
 СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани
 СИ – сердечный индекс
 ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
 ТПС ПЖ – толщина передней стенки ПЖ
 Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
 ФК – функциональный класс
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭхоКГ – эхокардиография

Легочная гипертензия (ЛГ) объединяет группу заболеваний различной этиологии, приводящих к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ЛА), перегрузке и гипертрофии правого желудочка (ПЖ), сердечной недостаточности и быстрому летальному исходу без назначения патогенетической терапии [1]. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) представляет собой 1-ю группу в классификации ЛГ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского респираторного общества (ESC/ERS) по диагностике и лечению ЛГ, и включает в себя идиопатическую ЛАГ (ИЛГ), наследуемую ЛАГ (НЛАГ), индуцированную приемом лекарственных препаратов или токсинов и ассоциированные формы.

Первые обобщенные данные о пациентах с ЛАГ появились в 1987 г. по итогам 5-летнего проспективного регистра больных с ИЛГ, ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), и ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС) в США [2]. В настоящее время базы данных пациентов с ЛАГ формируются во многих странах мира. Наиболее известными являются регистры США, Великобритании и Ирландии, Франции, Китая [3–8].

В ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с 2012 г. проводится работа по созданию Национального регистра ЛГ.

Задачи регистра:

1. Установить распространенность, заболеваемость, смертность от ЛГ.
2. Изучить особенности клинического течения заболевания, гемодинамический и функциональный статус больных ЛГ, частоту и характер осложнений.
3. Определить основные подходы к диагностике с использованием современных инструментальных методов.
4. Выделить наиболее важные прогностические показатели у больных ЛГ.
5. Изучить основные принципы терапии больных ЛГ.

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАМН, проф., д.м.н., директор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, руководитель отд. гипертонии; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Мартынюк Тамара Витальевна – д.м.н., руководитель отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Целью настоящего исследования является оценка распространенности, особенностей клинического течения заболевания, проводимой терапии и смертности у больных с ЛАГ по данным Национального регистра.

Материалы и методы

В связи с потребностью в расширении исследовательских возможностей в течение 2017 г. выполнена модернизация регистра: осуществлен переход на новую платформу с более высокой производительностью и быстродействием при сохранении ключевых функциональных преимуществ (возможность удаленной многопользовательской работы без установки дистрибутива, внесение информации о неограниченном количестве пациентов, экспорт данных, своевременное резервное копирование, защита данных), что позволило увеличить количество групп наблюдения. Регистр включает суммарно 13 карт: 7 карт для ЛАГ [ИЛГ; ЛАГ, индуцированная приемом лекарств и токсинов; НЛАГ; ЛАГ-ВПС; ЛАГ-СЗСТ; ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией (ЛАГ-ВИЧ); с портальной-легочной гипертензией (портоЛГ)]; карты для ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа 2), ЛГ вследствие патологии легких и гипоксемии (группа 3), для пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ; группа 4), ЛГ неизвестного и/или смешанного генеза (группа 5). Еще по одной карте предназначено для пациентов с сочетанием вышеперечисленных форм ЛГ (например, пациент с сочетанием групп 2 и 3) и для заболеваний, не включенных в вышеперечисленные карты (например, группа 1').

Доступ осуществляется через интернет на сайте www.medibase.pro с использованием индивидуального логина и пароля. В отличие от предыдущей версии работа построена по принципу сбора событий (результаты методов исследования, оценка функциональной способности, жалобы, лекарственная терапия и т.д.), а не формировании визита по правилам пропедевтики. Важным обновлением является возможность быстрого внедрения новых рубрик

Контактная информация:

Архипова Ольга Александровна – к.м.н., н.с. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; тел.: 8(495)414-68-33; ORCID: 0000-0002-8520-2183; e-mail: olga_ark@list.ru

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с ЛАГ в Российском национальном регистре

Показатель	Годы	Группа						
		ЛАГ	ИЛАГ	ЛАГ-ВПС	ЛАГ-СЗСТ	Наследуемая ЛАГ	портоЛГ	ЛАГ-ВИЧ
Общее число пациентов, %	2013	–	55	35,9	7,6	1	0,5	–
	2017	–	41,5	36	19,5	0,4	1,9	0,4
Женщины, %	2013	75,6	82	77	73	100	–	–
	2017	84	83	76	89	100	56	100
Возраст на момент установления диагноза, лет	2013	43,2±15,8	–	–	–	–	–	–
	2017	42,7±15,3	41,0±12,8	40,6±17,4	50,6±14,4	41,5±3,3	40,8±12,4	41,7±9,0

и их редактирование, адаптируясь под потребности современного взгляда на это заболевание. В перспективе возможна разработка системы поддержки принятия клинических решений, а также создание на базе существующей технологии решений исследовательских проектов любой сложности, применять платформу регистра в других нозологиях и/или группах нозологий.

В настоящий анализ на проспективной основе включены пациенты в возрасте старше 18 лет с верифицированным диагнозом ЛАГ (ИЛГ; ЛАГ, индуцированную с приемом лекарств и токсинов; ИЛАГ; ЛАГ-ВПС; ЛАГ-СЗСТ; ЛАГ-ВИЧ; портоЛГ).

Наблюдение проводилось в 15 экспертных центрах России с 01.01.2012 по 31.12.2017 г. У всех больных оценивались жалобы, время до первого обращения к врачу, время, затраченное на установление диагноза, динамика частоты жалоб на момент включения в регистр. Проводилась оценка клинических, лабораторных, инструментальных и гемодинамических показателей, выживаемость пациентов. Все исследования проводились в соответствии с клинической необходимостью.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи компьютерной программы SPSS Statistics 17.0 for Windows. В случае нормального распределения количественные переменные описывались как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение от среднего арифметического значения (δ) – $M \pm \delta$. Для оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа: коэффициент корреляции Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t -критерий Стьюдента, критерий Шефе для множественных сравнений (сравнение более чем двух групп).

Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, вычисляли медиану и 25-й и 75-й перцентили [$Me (Q_{25}-Q_{75})$], использовали непараметрические тесты: U -тест по методу Манна–Уитни (между группами), критерий Вилкоксона (для оценки динамики изменений), H -тест по Крускалу–Уоллису (сравнение более чем двух групп). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

К 31.12.2017 г. в регистр включено 702 пациента, из которых у 67% диагностирована ЛАГ, у 26% – ХТЭЛГ и 7% составляли другие формы ЛГ (рис. 1 см. на цв. вклейке). Среди ЛАГ наиболее часто регистрировалась ИЛГ (41,5%), ЛАГ-ВПС несколько реже (36%), 19,5% приходилось на ЛАГ-СЗСТ. Остальные подгруппы ЛАГ регистрировались достаточно редко и в целом составляли около 3%.

В группу пациентов с ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов и токсинов, включены пациен-

ты, у которых ЛАГ развилась после применения интерферона- α . В дальнейшем из-за малого количества случаев для расчетов группы с портоЛГ и индуцированной приемом интерферона были объединены. Также из анализа исключены группы наследуемой ЛАГ и ЛАГ-ВИЧ из-за малого числа пациентов.

ЛАГ чаще встречалась у женщин (84%), при этом максимальное соотношение (8,1:1) определялось у пациентов с ЛАГ-СЗСТ; диагноз ИЛГ у мужчин устанавливался в 5 раз реже, чем у женщин. Среди больных с ЛАГ-ВПС женщины составили примерно 60%, что достоверно различалось с группой ЛАГ-СЗСТ ($p=0,013$; табл. 1). Достоверно судить о гендерном распределении среди других форм ЛАГ сложно, так как они представлены малым количеством пациентов.

Возраст на момент включения пациентов в регистр для всей группы ЛАГ в среднем составлял 42,7±15,3 года. Средний возраст у больных с ИЛГ, ЛАГ-ВИЧ, ЛАГ-ВПС и портоЛГ достоверно не различался и составлял 41,0±12,8, 41,7±9,0, 40,6±17,4 и 40,8±12,4 года соответственно (см. табл. 1). Пациенты с ЛАГ-СЗСТ были значимо старше (50,6±14,4 года) по сравнению с больными ЛАГ-ВПС ($p < 0,00001$) и ИЛГ ($p < 0,000001$).

Первые жалобы в среднем у пациентов с ЛАГ появлялись в возрасте 33,3 ± 18,6 года. Раньше всего клиническая симптоматика проявлялась у пациентов с ЛАГ-ВПС (20,6 [7,1–41,0] года) и ИЛГ (33,7 [2,8–47,8] года) при сравнении с ЛАГ-СЗСТ (47,7 [34,2–55,8] года, $p < 0,00001$); при портоЛГ в 42,7 [39,2–45,1] года.

Наиболее часто первыми жалобами были одышка (89,6%), общая слабость (33,8%) и ощущение сердцебиения (21,6%; рис. 2 см. на цв. вклейке). У 11,7% пациентов уже в самом начале заболевания имелись признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН). В развернутой стадии заболевания частота предъявляемых жалоб значительно увеличивалась. Частота выявления симптомов в дебюте заболевания достоверно не различалась в зависимости от формы ЛАГ.

Обращает на себя внимание, что ЛГ зарегистрирована как осложнение основного заболевания у 36% пациентов с портоЛГ, у 32% с ЛАГ-СЗСТ и только у 8% с ЛАГ-ВПС. У 2% пациентов диагноз ИЛГ установлен случайно, при проведении диспансеризации. У остальных пациентов в среднем прошло примерно 3,5 [0,5–25,0] мес от момента появления жалоб до первого обращения к врачу. Еще 3,0 [0,5–23,7] мес потребовалось на установление правильного диагноза.

При оценке переносимости физических нагрузок наибольшая дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) зарегистрирована у пациентов с портоЛГ (табл. 2), что было значимо больше при сравнении с группами ЛАГ-СЗСТ ($p=0,015$) и ЛАГ-ВПС ($p=0,005$); также выявлены значи-

Таблица 2. Оценка функциональной способности у пациентов с ЛАГ в Российском национальном регистре

Показатель	Группа				
	ЛАГ	ИЛГ	ЛАГ-ВПС	ЛАГ-СЗСТ	ПортоЛГ
Дистанция в Т6МХ, м	361,3±129,3	398 (310–461,5); 376,7±127,3	357 (275–423)	376 (278–450)	462 (416,5–490)
Одышка по шкале Борга	3,6±1,7	3,4±1,6	3,7±1,7	3,8±2,0	2,9±0,9
ФК (ВОЗ), %	I	8	7	1	27
	II	35	31	24	34
	III	65	47	60	51
	IV		15	10	14

Таблица 3. Рентгенография органов грудной клетки у пациентов с ЛАГ в Российском национальном регистре

Показатель	Группа				
	ИЛГ	ЛАГ-ВПС	ПортоЛГ	ЛАГ-СЗСТ	Норма
Ширина правого корня ЛА, см	1,8 (1,6–2,2)	2,0 (1,7–2,58)	1,75 (1,6–2,2)	1,75 (1,63–1,98)	≤1,5
Коэффициент Мура, %	35 (32–41)	42,0 (35,0–47,0)	37 (21–41)	35,5 (32–39)	≤30
Коэффициент Люпи, %	35 (34–38)	38,0 (36,0–43,0)	36,5 (32,25–39,25)	34,5 (32,25–36,75)	≤33
КТИ, %	51 (48–55,75)	55 (50,75–60,0)	52,5 (48,75–56,25)	54 (51–59)	≤50

Таблица 4. Показатели ЭхоКГ у пациентов с ЛАГ в Российском национальном регистре

Показатель	Группа				
	ИЛГ	ЛАГ-ВПС	Порто-ЛГ	ЛАГ-СЗСТ	Норма
Аорта, см	3,1 (2,8–3,3)	3,0 (2,8–3,3)	3,1 (3–3,2)	3,05 (2,9–3,3)	2,0–3,7
ЛП, см	3,3 (2,95–3,7)	3,7 (3,25–4,34)	3,6 (3,53–3,78)	3,45 (3,1–3,9)	2,0–4,0
КДР ЛЖ, см	4,0 (3,4–4,5)	4,3 (3,8–4,6)	4,2 (3,48–4,75)	4,3 (3,9–4,6)	4,0–5,5
ТМЖП, см	0,9 (0,85–1,0)	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,93–1,08)	1,0 (0,9–1,1)	0,7–1,1
ТЗСЛЖ, см	0,9 (0,8–1,0)	0,9 (0,8–1)	1,0 (0,93–1)	1,0 (0,9–1,1)	0,7–1,1
Площадь ПП, см ²	21,3 (18,0–26,7)	21,5 (16,86–29,75)	27 (20–32)	24,5 (19–31)	≤18
ПЗР ПЖ, см	3,7 (3,2–4,3)	3,8 (3,2–4,5)	3,8 (3,23–5,18)	3,75 (3,3–4,2)	<3,0
ТПС ПЖ, см	0,7 (0,6–0,85)	0,96 (0,8–1,1)	0,86 (0,6–0,98)	0,7 (0,55–0,78)	≤0,5
Ст. ЛА, см	3,2 (2,9–3,7)	3,5 (3,1–4,1)	3,1 (2,58–3,7)	3,2 (2,95–3,58)	<2,5
ПЛА	2,1 (1,9–2,5)	2,3 (2,0–2,6)	2,1 (2,1–2,3)	2,2 (2,0–2,4)	≤1,5
ЛЛА	2,0 (1,8–2,3)	2,2 (1,93–2,5)	2,3 (2,0–2,3)	2,2 (2,0–2,4)	≤1,5
СДЛА, мм рт. ст.	85,0 (68,0–101,0)	100 (81–118)	100,5 (85,5–112,5)	85 (65–101,5)	<30

мые различия между больными с ИЛГ и ЛАГ-ВПС ($p=0,01$). У пациентов с портоЛГ выраженность одышки (индекс по Боргу $2,9\pm 0,9$) после Т6МХ была меньше, однако это не достигло статистической разницы. Больные с портоЛГ имели достоверно более высокий функциональный класс [ФК (ВОЗ)] при сравнении с ЛАГ-СЗСТ ($p=0,042$) и ЛАГ-ВПС ($p=0,04$; **рис. 3 см. на цв. вклейке, см. табл. 2**). Среди всех больных ЛАГ 65% имели III/IV ФК на момент установления диагноза, среди ИЛГ – 62%.

При рентгенографии органов грудной клетки наиболее часто применялись такие рентгенометрические параметры, как измерение ширины правого корня ЛА, коэффициенты Мура (процентное соотношение расстояния от самой удаленной точки дуги ЛА до средней линии тел позвонков к левому поперечнику грудной клетки) и Люпи (процентное соотношение суммы расстояний от средней линии до первого деления правой и левой легочных артерий к диаметру грудной клетки) и кардиоторакальный индекс (КТИ; процентное соотношение ширины сердца в поперечнике к ширине грудной клетки). У подавляющего числа пациентов из всех групп эти показатели превышали нормальные значения (**табл. 3**). Значимые различия выявлены по всем показателям: между группами ИЛГ и ЛАГ-ВПС ($p=0,022$ для

ширины правого корня; $p<0,00001$ для коэффициентов Мура и Люпи; $p<0,0001$ для КТИ); по коэффициентам Мура и Люпи – между группами ЛАГ-ВПС и ЛАГ-СЗСТ ($p=0,003$ и $p=0,001$ соответственно); по КТИ – между группами ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ ($p=0,016$).

При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) правые камеры сердца, ЛА и ее ветви были расширены, регистрировалось повышенное систолическое давление в ЛА (СДЛА; **табл. 4**). Значимые различия обнаружены между группами ИЛГ и ЛАГ-ВПС при сравнении выраженности гипертрофии ПЖ ($p<0,0000001$), диаметра ствола ЛА, правой (ПЛА) и левой (ЛЛА) ветвей ЛА ($p<0,001$, $p=0,048$, $p=0,006$ соответственно), СДЛА ($p<0,0001$); между ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ по толщине передней стенки ПЖ (ТПС ПЖ; $p=0,037$), диаметру ЛЛА ($p=0,016$); между ЛАГ-ВПС и ЛАГ-СЗСТ по ТПС ПЖ ($p<0,000001$), диаметру ствола ЛА ($p=0,001$). Также обращало на себя внимание наличие значимых различий при оценке показателей левых камер сердца: у больных ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ по переднезаднему размеру левого предсердия (ЛП), конечно-диастолическому размеру левого желудочка (ЛЖ), толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщине задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ) ($p=0,013$, $p=0,013$, $p<0,00001$, $p<0,00001$

Таблица 5. Показатели катетеризации правых отделов сердца у пациентов с ЛАГ в Российском национальном регистре

Показатель	Группа				Норма	p
	ИЛГ	ЛАГ-ВПС	ПортоЛГ	ЛАГ-СЗСТ		
СДЛА, мм рт. ст.	89,0 (75,0–101,0)	95,0 (60,0–115,0)	72,5 (66,75–92,75)	76,0 (59,0–88,0)		2* < 0,0001
ДЛАср, мм рт. ст.	55,0 (49,0–63,0)	61,5 (35,5–80,25)	48,0 (47,5–57,5)	48,0 (37,25–54,75)	< 25	2* < 0,0001 4* = 0,012
ДППср, мм рт. ст.	5,0 (3,0–9,0)	6,0 (4,0–9,0)	5,0 (2,75–7,0)	6,0 (4,0–11,0)	2–6	Нд
ДЗЛА, мм рт. ст.	6,0 (3,75–8,0)	8,0 (6,0–11,75)	5,5 (4,75–7,0)	8,0 (6,0–11,0)	6–15	1* = 0,003 2* < 0,001
SaO ₂ , %	96,0 (92,8–99,0)	92,0 (88,0–96,0)	96,5 (95,3–97,3)	96,0 (93,0–97,0)	95–100	1* = 0,001 4* = 0,002
SvO ₂ , %	58,0 (51,3–65,0)	67,0 (61,0–72,0)	63,0 (58,5–67,8)	64,0 (56,5–70,5)	60–80	1* < 0,0001 2* = 0,019
СВ, л/мин	3,3 (2,7–4,3)	3,7 (3,2–5,1)	4,3 (3,7–4,8)	4,5 (3,5–5,3)	4,0–8,0	2* < 0,00001 4* = 0,052
СИ, л/мин/м ²	2,0 (1,5–2,3)	2,1 (1,8–2,6)	2,1 (1,8–2,4)	2,6 (2,1–3,1)	2–4	2* < 0,00001 4* = 0,006
ЛСС, динхс/см ⁵	1096,6 (818,8–1585,5)	1315,0 (416,8–1569,3)		689,0 (460,0– 1004,0)	< 240	2* < 0,00001 4* = 0,014
Гемоглобин, г/дл	14,5 (13,2–16,0)	14,6 (13,2–16,7)	15,3 (14,9–15,65)	13,75 (12,95–14,53)		1* = 0,016 4* = 0,028
ЧСС в 1 мин	78,0 (70,0–85,0)	71,0 (67,0–80,0)	73,0 (70,0–77,5)	76,0 (70,0–86,0)	60–90	3* = 0,04

Примечание. 1* – ИЛГ/ЛАГ-ВПС; 2* – ИЛГ/ЛАГ-СЗСТ; 3* – ИЛГ/портоЛГ; 4* – ЛАГ-ВПС/ЛАГ-СЗСТ; Нд – недостоверно.

соответственно); у пациентов с ИЛГ и ЛАГ-ВПС ($p < 0,000001$, $p = 0,006$, $p < 0,001$, $p < 0,000001$ соответственно), а также по размеру ЛП и ТЗС ЛЖ между ЛАГ-ВПС и ЛАГ-СЗСТ ($p = 0,008$, $p = 0,003$ соответственно) и размеру ЛП между ИЛГ и портоЛГ ($p = 0,042$).

Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) хотя бы один раз за период наблюдения выполнялась у 72% пациентов ИЛГ, у 92% – с ЛАГ-СЗСТ, у 40% – с портоЛГ и у 29% – с ЛАГ-ВПС. Среднее давление в правом предсердии (ПП) и давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) в среднем находились в пределах нормальных значений у пациентов во всех группах. Значимое снижение сатурации O₂ артериальной крови выявлено у больных ЛАГ-ВПС, венозной – у пациентов с ИЛГ. Сердечный выброс (СВ) был ниже нормальных значений у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС в отличие от портоЛГ и ЛАГ-СЗСТ, у которых СВ в среднем находился в пределах нормы. Наибольшие значения сердечного индекса (СИ) и наименьшие показатели ЛСС зарегистрированы при ЛАГ-СЗСТ (табл. 5). Уровень гемоглобина и средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) во время проведения исследования не выходили за пределы нормальных значений, вместе с тем по ЧСС группы ЛАГ-ВПС и ЛАГ-СЗСТ, а также ИЛГ и ЛАГ-ВПС значимо различались ($p = 0,028$, $p = 0,016$ соответственно); гемоглобин у пациентов с портоЛГ был значимо выше, чем при ЛАГ-СЗСТ (15,3 [14,9–15,65] против 13,75 [12,95–14,53] соответственно, $p = 0,04$).

За период наблюдения у 25,4% больных ИЛГ на этапе верификации диагноза КПОС включала оценку острой фармакологической пробы (ОФП) до начала лекарственной терапии. Положительная реакция зарегистрирована у 8,6% пациентов: выявлено снижение среднего давления в ЛА (ДЛАср) ≥ 10 мм рт. ст. при абсолютном снижении ДЛАср ≤ 40 мм рт. ст. и отсутствие снижения СВ.

Среди пациентов, наблюдавшихся в регистре, 69,9% получали ЛАГ-специфическую терапию, из них 62,1% – монотерапию, 32,7% принимали двухкомпонентную и 5,2% – трехкомпонентную терапию. Силденафил являлся наибо-

лее часто назначаемым в качестве единственного ЛАГ-специфического препарата. Бозентан назначали в 31,6% случаев, риоцигуат – 6,4%, амбризентан – 3,4%, мацитентан – 2,1% и илопрост – 2,0%. Среди двухкомпонентной терапии наиболее частой являлась комбинация силденафила и бозентана (22,3%), реже применялись комбинации силденафила с илопростом, мацитентаном и амбризентаном. Остальные комбинации назначались значительно реже (рис. 4 см. на цв. вклейке).

Частота назначения сопутствующей терапии представлена на рис. 5 (см. на цв. вклейке).

Препараты из группы антагонистов кальция принимали 27,8% пациентов, из которых 39,2% – дигидропиридиновые и 60,8% – недигидропиридиновые (дилтиазем). Диуретики назначались 61,5% больным ЛАГ, при этом 30,2% принимали один диуретический препарат, 66,4% – комбинацию из двух мочегонных препаратов (наиболее часто петлевой диуретик и спиронолактон); у 3,4% наиболее тяжелых пациентов требовалось применение 3 препаратов (включая ацетазоламид).

Антитромботические препараты назначались 61,5% больным, включая варфарин (51,6%), ацетилсалициловую кислоту (38,3%), низкомолекулярные гепарины (5,9%) и новые антикоагулянты (4,2%).

Также пациенты принимали другие препараты, в том числе влияющие на ритм сердца (ивабрадин, β -блокаторы, дигоксин; 31,9%), гастропротективные препараты (21,6%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора/блокаторы ангиотензина II (для лечения сопутствующей гипертонической болезни), препараты иммуносупрессивной терапии (пациенты с ЛАГ-СЗСТ), статины и препараты заместительной терапии при гипотиреозе.

Выживаемость пациентов с ЛАГ составила 98,9% за 1 год наблюдения, 94,1% – за 3 года и 86,0% – за 5 лет (рис. 6 см. на цв. вклейке). При сравнительном анализе выживаемости пациентов наилучшие показатели выявлены у пациентов с ЛАГ-ВПС (синдром Эйзенменгера) – 98,4, 93,3, 87,6% соответственно. У больных с ЛАГ-СЗСТ заре-

Таблица 6. Сравнительная оценка временных показателей при диагностике ЛАГ и функциональной способности по результатам 2- и 6-летнего наблюдения

Показатель	2013 г.	2017 г.
Возраст появления первых жалоб, лет	34,2±19,2	33,3±18,6 33,5 (20,3–49,0)
Возраст на момент включения в регистр, лет	43,2±15,8	42,7±15,3
Время от появления жалоб до обращения к врачу, мес	4,5 (0,3–30,1)	3,5 (0,5–25,0)
Время от первого обращения к врачу до установления окончательного диагноза, мес	2,2 (0,2–20,1)	3,0 (0,5–23,7)
Дистанция в Т6МХ, м	393,8±111,1	361,3±129,3
ФК III/IV (ВОЗ), %	47,1	65

гистрированы самые низкие показатели 1-годовой (92,0%), 3-летней (76,7%) и 5-летней выживаемости (71,3%). Выживаемость больных с ИЛГ составила 92,0, 76,7, 71,3% соответственно (рис. 7 см. на цв. вклейке).

Обсуждение

Данное многоцентровое проспективное исследование по изучению распространенности, особенностей клинической картины, проводимой терапии у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ в РФ проводится начиная с января 2012 г. За 6 лет наблюдения всего в регистр включено 467 пациентов с ЛАГ, что с учетом общей численности населения России по-прежнему не отражает истинной картины и по числу наблюдений пока уступает наиболее мощным Европейским регистрам (Французский регистр, $n=674$, регистр в Великобритании и Ирландии, $n=482$) и REVEAL Registry (США, $n=3515$) [8].

При анализе долей больных с различными формами ЛАГ сохраняются прежние пропорции при сопоставлении с данными прежних лет [9–14] (см. табл. 1). В настоящее время ИЛГ остается наиболее часто регистрируемой формой (41,5%), второе место занимает ЛАГ-ВПС (36%), далее – ЛАГ-СЗСТ (19,5%), в то время как в США и Франции распространность ЛАГ-СЗСТ (25 и 14,9% соответственно) превышает долю пациентов с ЛАГ-ВПС (10 и 10,2% соответственно), в Испании процент этих пациентов примерно одинаков (ЛАГ ВПС – 16%, ЛАГ-СЗСТ – 15%) [8]. В Китае частота регистрации ЛАГ-СЗСТ примерно соответствует Российским данным (19%), вместе с тем ЛАГ-ВПС у них является лидером по распространенности среди всех форм ЛАГ (43%). Причинами такого распределения могут быть как недооценка распространенности больных с ЛАГ-СЗСТ, так и дефекты диагностики ВПС у детей.

Как и в других странах, у женщин в РФ ЛАГ встречается чаще, чем у мужчин, при этом наиболее часто это пациенты с ЛАГ-СЗСТ, а у пациентов с портоЛГ и индуцированной приемом токсинов и лекарственных препаратов, напротив, количество мужчин может достигать 50%.

По возрасту пациенты ЛАГ в Российском регистре моложе (42,7±15,3 года), чем в США (50±14 лет) и Франции (50±15 лет), вероятно, из-за большего количества возрастных больных с ЛАГ-СЗСТ в этих странах и меньшего количества больных с ЛАГ-ВПС. Интересно, что возраст на момент включения в регистр у пациентов с ЛАГ значительно не изменился при сравнении с данными 2-летнего наблюдения (см. табл. 1), несмотря на увеличение доли больных с ЛАГ-СЗСТ с 7,6 до 19,6%.

Обращает на себя внимание, что количество пациентов с установленным ранее диагнозом основного заболевания до развития ЛГ среди больных ВПС меньше в сравнении с пациентами, страдающими СЗСТ и портальной гипертензией. Полученные данные косвенно указывают на то, что

врожденный дефект визуализируется часто тогда, когда уже развивается осложнение в виде ЛГ. Любопытно, что среди больных ИЛГ есть случаи случайного выявления заболевания во время проведения профилактических осмотров.

В сравнении с данными 2-летнего наблюдения несколько сократился интервал времени от появления первых жалоб до первого обращения к врачу с 4,5 [0,3–30,1] мес до 3,5 [0,5–25,0] мес, а время, затраченное на установление правильного диагноза, несколько увеличилось с 2,2 [0,2–20,1] до 3,0 [0,5–23,7] мес (табл. 6). Суммируя эти показатели, можно констатировать, что по-прежнему требуется достаточно длительный период времени до установления диагноза и как следствие назначения лечения.

Предъявляемые пациентами жалобы неспецифичны: как и ранее, наиболее часто больные жалуются на одышку, общую слабость и сердцебиение.

В развернутой стадии заболевания частота жалоб на боли в грудной клетке, кашель, кровохарканье и головокружение увеличивается в 2 раза чаще, а отеки регистрируются чаще более чем в 3 раза.

При сравнении с данными 2-летнего наблюдения отмечено снижение дистанции в Т6МХ у пациентов с ЛАГ с 393,8±111,1 до 361,3±129,3 м и значительное увеличение количества пациентов с ФК III/IV с 47,1 до 65% (см. табл. 6). Вероятно, это связано с увеличением исследуемой выборки, в частности с увеличением количества больных ЛАГ-СЗСТ. Эти данные примерно сопоставимы с результатами Испанского регистра (Т6МХ 363±120 м; 69% соответственно); в регистре REVEAL и Китайском регистре больных ФК III/IV меньше (56 и 54% соответственно).

Наиболее значимые различия по данным рентгенографии органов грудной клетки зарегистрированы между ИЛГ и ЛАГ-ВПС: у больных с ЛАГ-ВПС выявлены более значимые признаки ремоделирования сердца, вероятно, в силу большей длительности заболевания. Эти данные подтверждаются результатами ЭхоКГ. Пациенты с ЛАГ-ВПС характеризуются большими значениями размеров правых отделов сердца, диаметра ЛА, выраженности гипертрофии ПЖ.

Интересно, что КПОС наиболее часто выполняется у больных с ЛАГ-СЗСТ и наиболее редко у больных ЛАГ-ВПС. Это можно связать с тем, что при ЛАГ-СЗСТ часто необходимо исключать вклад диастолической дисфункции ЛЖ в силу системности поражения артериального русла, а определение ДЗЛА является золотым стандартом в этом вопросе [15]. У пациентов с ЛАГ-ВПС неинвазивные методы диагностики дают исчерпывающую информацию при наличии ЛАГ, когда вопрос оперативного лечения уже не актуален.

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению больных ЛГ применение ОФП обосновано только для больных с ИЛГ, НЛАГ и ЛАГ, индуцированной приемом токсинов и лекарственных препаратов [1]. Среди боль-

ных с ИЛГ положительная ОФП регистрируется нечасто, у 10,8–13,5% пациентов [16]. Полученные нами данные указывают на более низкую частоту положительной ОФП среди ИЛГ в Российской популяции (8,6%). Обращает на себя внимание, что не всем пациентам, которым инициируется ЛАГ-специфическая терапия, выполняется КПОС (29–92% в зависимости от нозологии), а ОФП была выполнена только 25,4% пациентов с ИЛГ. Частично это связано с тем, что часть пациентов попадают в поле зрения врача, когда уже имеют предикторы плохого прогноза и высокий риск развития летального исхода, что диктует необходимость скорейшего назначения им ЛАГ-специфической терапии. При отсутствии возможности на месте выполнить ОФП, врачи, опасаясь потерять время в ожидании дообследования в другом центре, подразумевают, что проба окажется отрицательной. Тем не менее это является отклонением от рекомендованного алгоритма диагностики и лечения.

Оценивая проводимую пациентам терапию можно отметить, что частота назначения ЛАГ-специфической терапии у больных ЛАГ практически не изменилась при сравнении с результатами 2-летнего наблюдения и составляет 69,9% (ранее 68%). Вместе с тем частота назначения комбинированной терапии увеличилась в 2 раза (37,9% против 17,7%), а трехкомпонентной в 3 раза (с 1,6 до 5,23%). По-прежнему лидером среди применяемых препаратов является силденафил, а частота назначения простаноидов несколько увеличилась с 6,5 до 7,8% за счет применения илопроста при комбинированной терапии.

Отмечено значительное снижение частоты назначения препаратов из группы антагонистов кальция в сравнении с результатами 2-летнего наблюдения (27,8% против 51%); такая частота сопоставима с данными регистра США (25,6%). Учитывая количество пациентов с положительной ОФП, можно заключить, что по-прежнему эти препараты часто назначаются в качестве ритмурежающей терапии, дегидропиридиновые антагонисты кальция – пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией. Отмечено также снижение частоты назначения антитромботических препаратов с 82 до 61,5%. Частота назначения диуретических препаратов не изменилась (61,5% против 59%). Выравнивание полученных результатов с данными регистра США, вероятно, обусловлено увеличением количества наблюдаемых пациентов.

Выживаемость больных в российской когорте ЛАГ выше (1 год – 98,9%, 3 года – 94,1%, 5 лет – 86%), чем регистрировалась в период до применения ЛАГ-специфической терапии (1 год – 68%, 3 года – 47%, 5 лет – 36%), а также выше, чем в других современных регистрах, например, США (85, 68, 57% соответственно), Японии (98, 96, 78% соответственно) [8, 17]. Выживаемость в подгруппах ЛАГ также выше мировых значений: например, выживаемость ИЛГ в Российском регистре составляет 98,4, 93,3 и 87,6% за 1, 3 и 5 лет наблюдения, в то время как в США – 91, 74 и 65% соответственно. Вероятно, имеющиеся различия объясняются более молодым возрастом российских пациентов и более высоким процентом пациентов с синдромом Эйзенменгера.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46:903-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317

Заключение

Таким образом, по мере увеличения числа пациентов с ЛАГ в регистре обращает на себя внимание увеличение доли тяжелых больных с ФК III–IV, снижение дистанции в Т6МХ, что соответствует зарубежным данным. Данные регистра косвенно указывают на необходимость увеличения усилий, направленных на улучшение диагностики СЗСТ у взрослых, а также ВПС в детском возрасте с целью проведения своевременного оперативного лечения.

В последние годы в клиническую практику внедрены ЛАГ-специфические препараты нового поколения, такие как риоцигуат и мацитантан, вместе с тем до настоящего времени в нашем арсенале отсутствуют парентеральные простаноиды, которые применяются у самых тяжелых больных.

Модернизация платформы регистра в 2017 г. позволила увеличить объем хранящейся информации, что привело к увеличению количества карт, а изменение принципа сбора информации облегчило внесение данных пациентов.

Увеличение количества экспертных центров, участвующих в работе регистра, позволит улучшить раннюю диагностику ЛАГ, обеспечить последующее наблюдение с целью оценки состояния пациентов в динамике, своевременной коррекции терапии и как следствие снижение смертности среди этой категории пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы выражают благодарность докторам-участникам регистра:

Андреевой Ольге Анатольевне, ГУЗ «Областной кардиологический диспансер», Ульяновск

Валиевой Зарине Солтановне, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Москва

Ветровой Елене Константиновне, Белгородская Областная клиническая больница, Белгород

Волкову Александру Витальевичу, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

Грацианской Светлане Евгеньевне, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Москва

Корольковой Ольге Митрофановне, кафедра госпитальной терапии ВГМА им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

Лукьянчиковой Вере Филипповне, Краевая клиническая больница №1, Хабаровск

Мартыненко Светлане Александровне, ГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер», Астрахань

Миловановой Елене Владимировне, Окружной кардиологический диспансер, Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии, Сургут

Рогачёвой Анне Александровне, ГБУЗ ПККБ №1, Владивосток

Харитоновой Светлане Юрьевне, ГБУЗ «Брянский областной кардиологический диспансер», Брянск

Шутековой Елене Алексеевне, ОБУЗ «Кардиологический диспансер», Иваново

Юдкиной Наталье Николаевне, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107:216-23. doi: 10.7326/0003-4819-107-2-216

К статье И.Е. Чазовой и соавт.

«Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра»

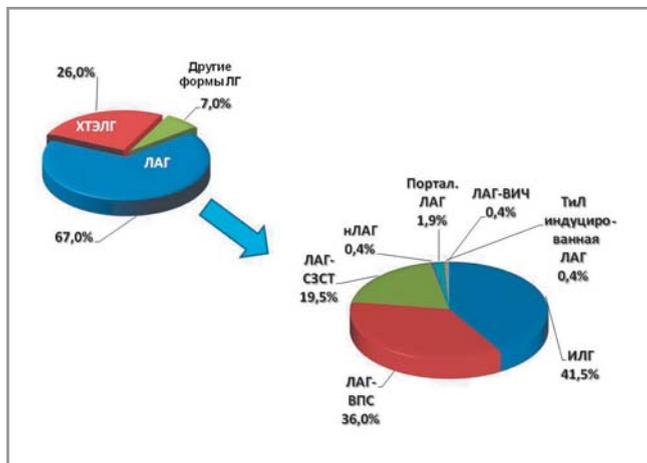


Рис. 1. Распространенность ЛАГ, по данным Российского регистра.

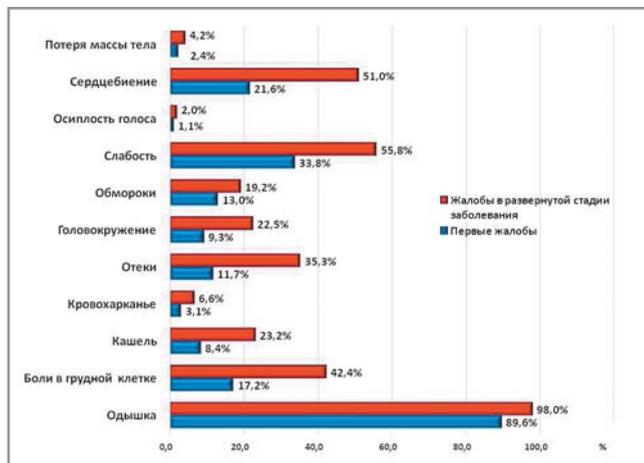


Рис. 2. Частота жалоб больных в дебюте и в развернутой стадии заболевания у пациентов с ЛАГ в Российском регистре.

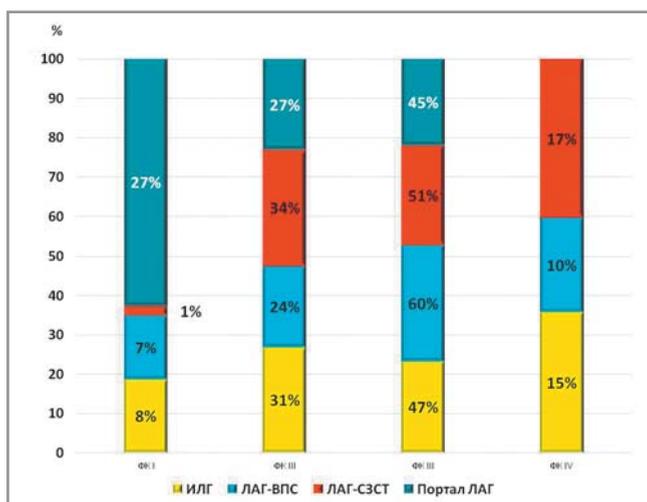


Рис. 3. Функциональный класс (ВОЗ) среди пациентов с ЛАГ в Российском регистре.

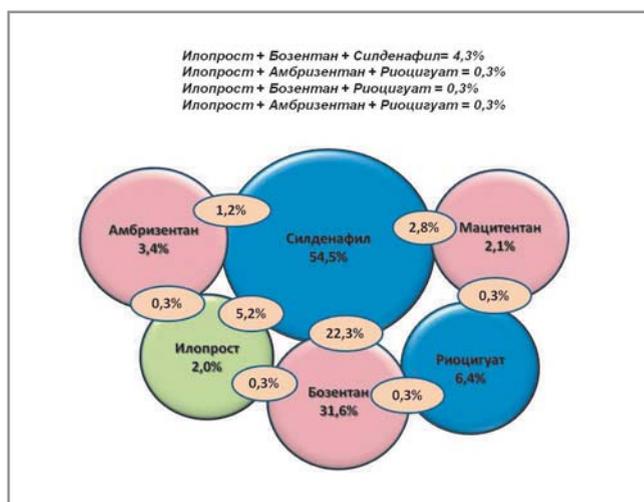


Рис. 4. Частота назначения ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ЛАГ в Российском регистре.



Рис. 5. Частота назначения лекарственной терапии у пациентов с ЛАГ в Российском регистре.

К статье *И.Е. Чазовой и соавт.*

«Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра»

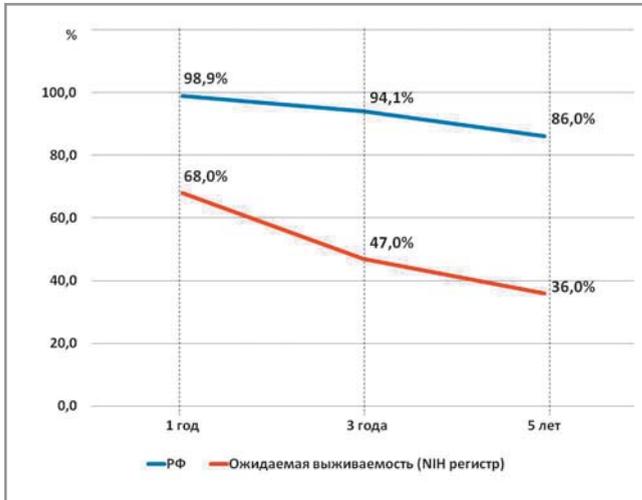


Рис. 6. Выживаемость пациентов с ЛАГ, по данным Российского регистра.

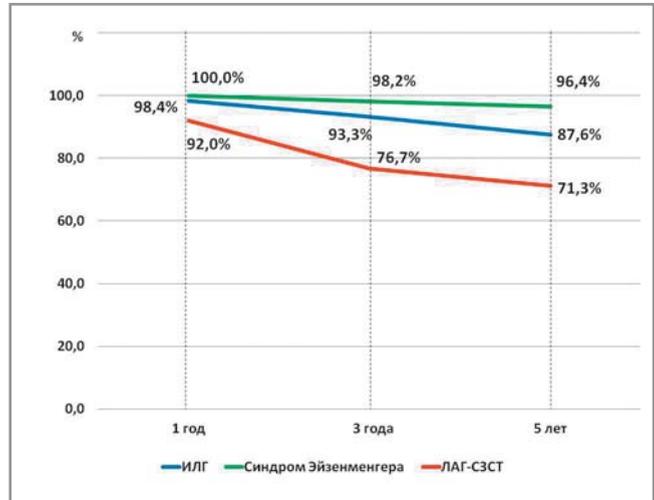


Рис. 7. Выживаемость пацентов с ИЛГ, ЛАГ-ВПС, ЛАГ-СЗСТ, по данным Российского регистра.

К статье *Е.В. Граковой и соавт.*

«Прогностическая роль ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушением углеводного обмена»

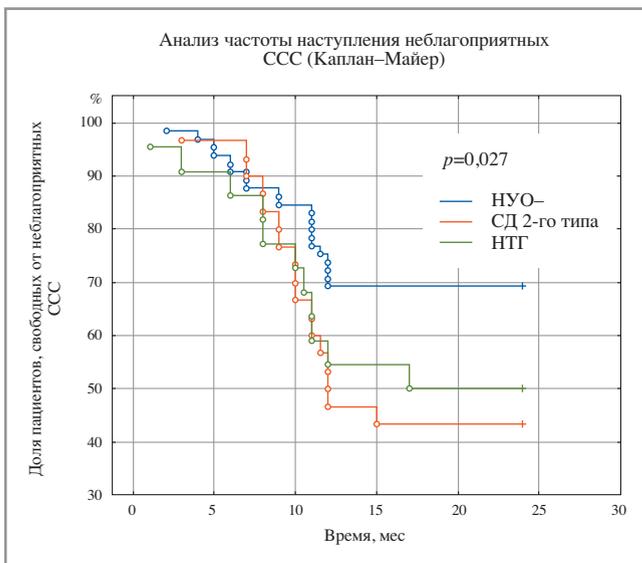


Рис. 2. Кривые Каплана-Майера вероятности развития неблагоприятных ССС в течение года в зависимости от наличия НУО.

3. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser J, et al. Integration of Clinical and Hemodynamic Parameters in the Prediction of Long-term Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2011;139(6):1285-93. doi: 10.1378/chest.10-1293
4. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline Characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137:376-87. doi: 10.1378/chest.09-1140
5. Shapiro S, Traiger GL, Michelle Turner M, et al. Sex Differences in the Diagnosis, Treatment, and Outcome of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management. *Chest*. 2012;141(2):363-73. doi: 10.1378/chest.10-3114
6. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct 15;186(8):790-6. doi: 10.1164/rccm.201203-0383OC
7. 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;173:1023-30. doi: 10.1164/rccm.200510-1668OC
8. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Epidemiology and Registries. *J Am College of Cardiology*. 2013;62(25,Suppl D):51-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.023
9. Архипова О.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Особенности легочной артериальной гипертензии по данным Российского регистра. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014;(4):44-53 [Arkhipova OA, Valieva ZS, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Features of pulmonary arterial hypertension according to the Russian register. *Eurasian Cardiological Journal*. 2014;(4):44-53 (In Russ.)].
10. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С., Наконечников С.Н., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия в России: первые результаты Национального Регистра. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):56-64 [Chazova IE, Arkhipova OA, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, Martynyuk TV. Pulmonary hypertension in Russia: the first results of the National Register. *Therapeutic Archive*. 2014;86(9):56-64 (In Russ.)].
11. Таран И.Н., Архипова О.А., Валиева З.С., Выборов О.Н., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Гемодинамические и функциональные характеристики пациентов с различными формами легочной артериальной гипертензии согласно данным Российского регистра больных легочной гипертензией. В кн.: Кардиология, 2017: Лечить не болезнь, а больного. Сб. тезисов Всероссийской научно-практической конференции, 57-й ежегодной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса. 2017;с. 24-5 [Taran IN, Arkhipova OA, Valieva ZS, Vyborov ON, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Hemodynamic and functional characteristics of patients with various forms of pulmonary arterial hypertension according to the Russian Register of Patients with Pulmonary Hypertension. In the book: *Cardiology 2017: treat not a disease, but a patient. A collection of abstracts of the All-Russian Scientific and Practical Conference, the 57th annual session of the Russian Cardiology Research and Production Complex*. 2017; p. 24-5 (In Russ.)].
12. Грацианская С.Е., Таран И.Н., Архипова О.А., Валиева З.С., Выборов О.Н., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Особенности различных форм легочной артериальной гипертензии по данным Российского регистра. В кн.: Сб. тезисов V юбилейного евразийского конгресса кардиологов Евразийская ассоциация кардиологов. 2017;с. 89 [Gratsianskaya SE, Taran IN, Arkhipova OA, Valieva ZS, Vyborov ON, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Features of various forms of pulmonary arterial hypertension according to the Russian register. In the book: *Proceedings of the V Anniversary Eurasian Congress of Cardiologists Eurasian Association of Cardiologists*. 2017;p. 89 (In Russ.)].
13. Наконечников С, Архипова О, Валиева З, Мартынюк Т, Чазова И. First date of Russian National Registry of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Hypertension*. June 2015;33:e202.
14. Юдкина Н.Н., Валеева Э.Г., Таран И.Н., Николаева Е.В., Парамонов В.М., Курмуков И.А., Валиева З.С., Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Волков А.В., Насонов Е.Л., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра. *Системные гипертензии*. 2016;13(2):65-72 [Yudkina NN, Valeeva EG, Taran IN, Nikolaeva EV, Paramonov VM, Kurmukov IA, Valieva ZS, Arkhipova OA, Martynyuk TV, Volkov AV, Nasonov EL, Chazova IE. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic scleroderma, and Idiopathic pulmonary hypertension: a comparative analysis of clinical and demographic features and survival according to the Russian National Register. *Systemic Hypertension*. 2016;13(2):65-72 (In Russ.)].
15. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазовой и Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015. 928 с. [Pulmonary hypertension, Ed. I.E. Chazovoy and TV. Martynyuk. Moscow: Practice, 2015. 928 p. (In Russ.)].
16. Opitz CF, Rubin LJ. Acute vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension: must we take NO for the answer? *European Respiratory J*. 2009;33:1247-49. doi: 10.1183/09031936.00033809
17. Ogawaa A, Ejirib K, Matsubara H. Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sciences*. 2014;118:414-9. doi: 10.1016/j.lfs.2014.01.077

Поступила 18.09.2018