

Легочная гипертензия как междисциплинарная проблема

✍ Н.А. Шостак*, А.И. Кириенко**, А.А. Рябкова*,
Н.М. Бабадаева*, С.Г. Леонтьев**

* Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РГМУ

** Кафедра факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого
с курсом анестезиологии-реаниматологии и антимикробной
химиотерапии и курсом сердечно-сосудистой хирургии
и хирургической флебологии РГМУ

Легочная гипертензия (ЛГ) — это состояние, являющееся возможным следствием целого ряда заболеваний или имеющее идиопатическую природу, которое характеризуется постепенным повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ЛА), что приводит к развитию правожелудочковой недостаточности. Диагноз ЛГ ставится при среднем давлении в ЛА более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке.

В диагностической классификации, принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1998 г., все случаи ЛГ объединены в одну группу клинически схожих заболеваний, что позволяет практическому врачу определить план обследования и лечения пациентов с данной патологией. Различают **первичную легочную гипертензию (ПЛГ)**, а также ЛГ, возникшую вследствие системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), врожденных пороков сердца (ВПС), портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, на фоне лекарственных воздействий (аноректики). Однако вследствие усовершенствования понимания патогенеза ЛГ, а также выявленных недоработок **классификация ЛГ** была пересмотрена на Третьей всемирной конференции по легочной гипертензии в 2003 г. (табл. 1).

Таблица 1. Пересмотренная классификация ЛГ (2003 г.)

Артериальная ЛГ
Первичная ЛГ (идиопатическая, семейная) Вторичная — вследствие СЗСТ, ВПС (системно-легочные шунты), портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, лекарственных и токсических воздействий, венозных или капиллярных сосудистых образований (легочный капиллярный гемангиоматоз, легочная веноокклюзионная болезнь), других причин (гемоглобинопатии, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия)
ЛГ, ассоциированная с гипоксемией
Хроническая обструктивная болезнь легких Интерстициальные заболевания легких Обструктивное апноэ сна Альвеолярная гиповентиляция Высокогорная ЛГ
Венозная ЛГ
Нарушение наполнения левого желудочка Поражения клапанного аппарата сердца (митральные пороки)
ЛГ вследствие хронических тромботических и / или эмболических заболеваний
Тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий Тромбоэмболическая обструкция дистального русла легочных артерий Легочные эмболии (опухоли, паразитарные заболевания, инородные тела)
Смешанный вариант ЛГ
Саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз, компрессия легочных вен (аденопатия, опухоль, фиброзирующий медиастинит)

Патогенез ЛГ

Вторичная артериальная ЛГ чаще всего развивается вследствие СЗСТ и ВПС. Большую проблему для практического врача представляет ранняя диагностика и лечение СЗСТ, особенно при наличии поражения легких и вторичной артериальной ЛГ. К этим СЗСТ прежде всего относятся **системная красная волчанка (СКВ) и системная склеродермия.**

Характерной особенностью СКВ являются распространенные и многообразные поражения сосудов, подразделяемые на воспалительные и тромботические. Воспалительные изменения нередко связаны с локальным отложением иммунных комплексов, в то время как тромботические — с синтезом антител к фосфолипидам. В основе поражения легких (а в дальнейшем — и развития ЛГ) лежит капиллярит, который проявляется легочными альвеолярными геморрагиями, что сопровождается высокой летальностью (40–92%). Следует отметить, что хроническое умеренное нарушение коагуляции наблюдается у многих больных с активной СКВ. К характерным проявлениям тромботической микроангиопатии при СКВ относят окклюзивное поражение легочных артерий и артериол с развитием острого респираторного дистресс-синдрома с легочными геморрагиями и распространенным микротромбозом, что объясняет быстрое прогрессирование ЛГ у данной категории больных.

Системная склеродермия характеризуется дегенерацией, воспалением и прогрессирующим фиброзом кожи, кровеносных сосудов, синовиальной оболочки, скелетной мускулатуры и внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, легких, сердца, почек). Изменения в легких характеризуются базальным или диффузным пневмофиброзом, причем у 10% пациентов развивается тяжелая ЛГ.

Главной причиной развития венозной ЛГ служат митральные пороки сердца. Мит-

ральный стеноз (МС) — это сужение левого атриовентрикулярного отверстия, которое приводит к затруднению опорожнения левого предсердия (ЛП) и увеличению градиента диастолического давления между ЛП и левым желудочком (ЛЖ). Клиническую картину и гемодинамику при МС во многом определяет давление в ЛА. Основными причинами ЛГ являются: пассивная передача давления из ЛП, спазм легочных артериол в ответ на повышение давления в легочных венах, отек стенок мелких легочных сосудов, облитерация легочных сосудов.

Одним из основных гемодинамических следствий МС становится застой крови в малом круге кровообращения (МКК) и повышение давления в ЛА. Умеренное повышение давления в ЛП (ниже 25–30 мм рт. ст.) затрудняет венозный кровоток в МКК. Повышенное давление в легочных венах гидравлически передается через капилляры на ЛА, и развивается венозная (или пассивная) легочная гипертензия. Чрезмерный рост давления в ЛП (более 25–30 мм рт. ст.) повышает риск разрыва легочных капилляров и альвеолярного отека легких. Для предотвращения этих осложнений возникает защитный рефлекторный спазм легочных артериол (рефлекс Китаева), в результате которого уменьшается приток крови к легочным капиллярам из правого желудочка (ПЖ), но одновременно резко возрастает давление в ЛА (артериальная, или активная, легочная гипертензия). Длительное существование ЛГ сопровождается развитием пролиферативных и склеротических процессов в стенке артериол МКК, которые постепенно облитерируются. Эти необратимые изменения сосудов МКК поддерживают стойкое повышение давления в ЛА, которое не устраняется даже после хирургической коррекции порока сердца.

На ранних стадиях заболевания (при умеренном стенозе) давление в ЛА повышается только в период физической или психоэмоциональной нагрузки, когда по понятным причинам должен возрасти кро-

воток в МКК. При сохраненной систолической функции ПЖ наличие препятствия в области митрального клапана затрудняет отток крови от легких, и происходит еще большее переполнение кровью венозного русла МКК. Поздние стадии заболевания характеризуются высокими цифрами давления в ЛА даже в покое и еще большим его увеличением при физической нагрузке. Тем не менее наличие артериальной ЛГ может рассматриваться как своеобразный компенсаторный механизм, защищающий капиллярное русло от избыточного переполнения кровью (например, при физической нагрузке) и в известной степени предотвращающий возникновение интерстициального и альвеолярного отека легких. Однако из-за уменьшения капиллярного кровотока резко падает и диффузионная способность легких, особенно при нагрузке, т.е. включается механизм прогрессирования ЛГ за счет гипоксемии. Альвеолярная гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию посредством прямых и непрямых механизмов. Прямой эффект гипоксии связан с деполяризацией гладкомышечных клеток сосудов (опосредованной изменением функции калиевых каналов клеточных мембран) и их сокращением. Непрямым механизмом гипоксической легочной вазоконстрикции является воздействие на стенку сосудов эндогенных медиаторов, таких как лейкотриены, гистамин, серотонин, ангиотензин II и катехоламины. Хроническая гипоксемия приводит к эндотелиальной дисфункции, что сопровождается снижением продукции эндогенных релаксирующих факторов, в том числе простациклина, простагландина E_2 и оксида азота (NO). Особое значение в генезе ЛГ придается недостаточности синтеза эндогенного NO под действием NO-синтазы, которая постоянно экспрессируется на эндотелиальных клетках. Указанные механизмы приводят к ремоделированию сосудов легких и прогрессированию ЛГ.

Другой разновидностью ЛГ является обструкция проксимального или дистальных отделов ЛА вследствие тромботических или эмболических состояний. **Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)** обоснованно считается одним из тяжелейших и катастрофически протекающих острых сосудистых заболеваний, сопровождающихся высокой летальностью. С ТЭЛА сталкиваются врачи как хирургических, так и терапевтических специальностей, поскольку она может возникнуть в самых различных клинических ситуациях. Вместе с тем даже массивная эмболия ЛА прижизненно не диагностируется у 40–70% пациентов. При ранней диагностике и адекватном лечении прогноз у большинства (более 90%) больных с ТЭЛА благоприятен. Летальность определяется в большей мере фоновыми заболеваниями сердца и легких, чем собственно ТЭЛА. При терапии гепарином в течение 5 дней исчезает 36% дефектов на перфузионной сцинтиграмме легких, через 2 нед – 52%, через 3 нед – 73% и к концу первого года – 76%. Артериальная гипоксемия и изменения на рентгенограмме легких исчезают по мере разрешения ТЭЛА. У больных с массивной эмболией, правожелудочковой недостаточностью и артериальной гипотензией госпитальная летальность остается высокой (32%). **Хроническая постэмболическая ЛГ (ХПЛГ)** развивается у 4–10% больных, а по данным клиники академика РАН В.С. Савельева – у 15% больных, перенесших эмболию крупных ЛА.

Существует два принципиально различных исхода ТЭЛА. Полное выздоровление наступает только в тех случаях, когда под влиянием фибринолитической и антикоагулянтной терапии (или иногда спонтанно) восстанавливается проходимость легочного артериального русла. Если тромбоэмболия не лизируется, то формируется легочная окклюзия (полная или частичная), которая может приводить к ХПЛГ. Как правило, она развивается у пациентов с поражением ЛА крупного калибра, у кото-

Таблица 2. Гистопатологическая характеристика некоторых вариантов ЛГ

Вариант ЛГ	Вид поражения артерий	Гистопатологическая характеристика
Первичная ЛГ	Плексогенная артериопатия	Гипертрофия меди, концентрическое или эксцентрическое утолщение и фиброз интимы, плексиформные образования (выросты эндотелия в просвет сосуда)
	Тромботическая артериопатия	Эксцентрический фиброз интимы с гипертрофией меди, утолщение интимы артерий и артериол из-за фиброэластоза, тромбы, подвергшиеся организации и реканализации, нет плексиформных образований
Легочная вено-окклюзионная болезнь	Веноокклюзионная болезнь	Пролиферация интимы и фиброз внутрилегочных вен и венул, тромбы, подвергшиеся реканализации, альвеолярный отек, расширение лимфатических протоков, гипертрофия меди артериол
Капиллярный гемангиоматоз легких	Капиллярный гемангиоматоз	Инфильтрация тонкостенными кровеносными сосудами интерстициальной ткани с прорастанием легочных артерий, вен, бронхов, плевры
Постэмболическая ЛГ	Тромботическая артериопатия	Эксцентрический фиброз интимы с гипертрофией меди, утолщение интимы артерий и артериол из-за фиброэластоза, тромбы, подвергшиеся организации и реканализации, нет плексиформных образований

рых эмболия своевременно не была диагностирована, и активного лечения не проводилось. О переходе заболевания в хроническую стадию можно говорить при сохранении постэмболических изменений в артериальном русле через 3 мес с момента эмболии. Вероятность нормализации легочного кровотока и функции правых отделов сердца в дальнейшем минимальна.

Асимптоматическое течение ХПЛГ может наблюдаться на протяжении от нескольких месяцев до нескольких лет. Патологические этапы прогрессирования ЛГ в этот период еще хорошо не изучены. Сосудистая обструкция — главная причина развития ХПЛГ. Гемодинамически развитие и прогрессирование данного вида ЛГ связывают с повторными ТЭЛА и тромбозом *in situ*, а в дальнейшем и с ремоделированием легочных сосудов и развитием тромботической и гипертензивной легочной артериопатии.

Основными звеньями патогенеза ХПЛГ являются повышение ЛСС вследствие окклюзии легочных сосудов и высвобождения биологически активных веществ (прежде всего серотонина), а также нару-

шения газообмена и гипоксемия за счет увеличения объема мертвого пространства и уменьшения газообменной поверхности.

Гистологические исследования ткани легких умерших больных с ХПЛГ показали не только выраженный склероз в зонах эмболии, но и выраженный склероз артериальных сосудов в непораженных зонах, который сформировался в результате длительно существовавшей ЛГ.

Пятилетняя выживаемость пациентов с ХПЛГ составляет всего 30% среди пациентов со средним давлением в ЛА >40 мм рт. ст., а в другом исследовании установлено, что его повышение до 30 мм рт. ст. уже является фактором неблагоприятного прогноза. Анализ гемодинамических показателей у пациентов с ХПЛГ по данным клиники В.С. Савельева показал, что прогностически неблагоприятными критериями являются:

- ЛГ 4-й степени (среднее давление в ЛА >100 мм рт. ст.);
- сердечный индекс <2 л/мин/м²;
- конечное диастолическое давление в ПЖ >19 мм рт. ст.

Таким образом, вне зависимости от причин развития ЛГ в ее патогенезе (табл. 2)

следует выделить следующие **основные патофизиологические феномены**, сочетание которых раскрывает сущность процессов ремоделирования легочных сосудов:

- вазоконстрикция;
- редукция легочного сосудистого русла;
- снижение эластичности легочных сосудов;
- облитерация легочных сосудов (тромбоз *in situ*, пролиферация гладкомышечных клеток).

Современные теории патогенеза ЛГ фокусируются на **дисфункции или повреждении эндотелия**, что приводит к нарушению баланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими веществами. Иницирующую роль в этом процессе могут играть разнообразные стимулы. При вторичных формах ЛГ дисфункция или повреждение эндотелия возникают предположительно вследствие процессов, являющихся первопричиной самой патологии, таких как механическое повреждение (наличие шунтов слева направо), воздействие токсинов, лекарств, аутоиммунные поражения, отложение фибрина. Освобождение неидентифицированных хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол.

Дополнительно секреция локально активных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза *in situ*, трансформируя легочное сосудистое русло из нормального антикоагулянтного состояния (вследствие освобождения простациклина и ингибитора тканевого активатора плазминогена) в прокоагулянтное. В результате образуется порочный круг, когда повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации.

Клиническая оценка и диагностика ЛГ

Основными клиническими признаками ЛГ являются:

- инспираторная одышка различной степени выраженности (присутствует в покое, сохраняется в положении сидя, усиливается при незначительной физической нагрузке);
- боли в грудной клетке (из-за расширения ствола ЛА и ишемии миокарда ПЖ);
- головокружения и обмороки (как правило, провоцируются физической нагрузкой);
- сердцебиение и нарушения сердечного ритма (чаще мерцательная аритмия у больных митральными пороками сердца);
- кашель (чаще сухой);
- кровохарканье (его частота может уменьшаться у больных митральными пороками по мере прогрессирования правожелудочковой недостаточности).

Для характеристики тяжести течения ЛГ используется **функциональная классификация**, предложенная ВОЗ для пациентов с недостаточностью кровообращения.

- Класс I — больные с ЛГ, но без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает появления одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.
- Класс II — больные с ЛГ, приводящей к некоторому снижению физической активности. В покое они ощущают себя комфортно, однако обычная физическая активность сопровождается появлением одышки или слабости, боли в грудной клетке, головокружения.
- Класс III — больные с ЛГ, приводящей к выраженному ограничению физической активности. В покое они ощущают себя комфортно, но небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.
- Класс IV — больные с ЛГ, которые не могут без перечисленных симптомов выполнять любую физическую нагрузку. Одышка или слабость могут присутствовать да-

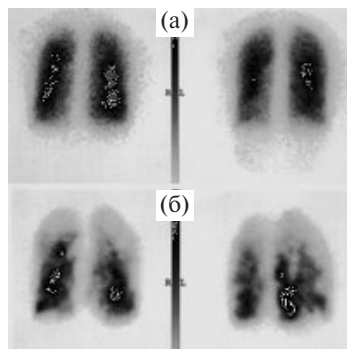


Рис. 1. Вентиляционно-перфузионная скintiграфия в норме (а) и при наличии признаков сосудистой обструкции (б).

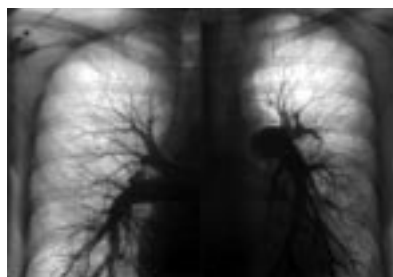


Рис. 2. Ангиопульмонография у пациента с выраженной ЛГ без признаков ТЭЛА.

же в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

Помимо оценки клинической картины заболевания, важны данные инструментальных и лабораторных исследований, позволяющие оценить причину и степень тяжести ЛГ. С этой целью проводят рентгенографию органов грудной клетки, электро- и фонокардиографию, эхокардиографию, пробу с 6-минутной ходьбой, оценку функции внешнего дыхания, вентиляционно-перфузионную скintiграфию легких (рис. 1), ангиопульмонографию (рис. 2), катетеризацию правых отделов сердца, а также анализы крови (клинический, биохимический, иммунологический, коагулограмма).

Эхокардиография (ЭхоКГ) является одним из наиболее информативных неинвазивных методов для оценки давления в ЛА.

Кроме того, ЭхоКГ позволяет оценить размеры камер и толщину стенок сердца, сократительную и насосную функцию миокарда, динамику и форму внутрисердечных потоков. О дилатации ПЖ лучше всего судить по увеличению отношения площади ПЖ к площади ЛЖ (предпочтительнее из апикальной 4-камерной позиции): при отношении 0,6–1,0 говорят о легкой дилатации ПЖ, при величине более 1,0 — о выраженной дилатации. Двухмерная ЭхоКГ позволяет оценить кинетику межжелудочковой перегородки: ее парадоксальное систолическое движение при выраженной ЛГ приводит, наряду со снижением легочного венозного притока, к нарушению изометрического расслабления ЛЖ. При помощи импульсно-волновой доплер-ЭхоКГ можно измерить давление в ЛА. При выявлении признаков ЛГ ЭхоКГ должна проводиться 1 раз в год, а при давлении в ЛА >40 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ необходима катетеризация правых отделов сердца.

Катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии является “золотым стандартом” при постановке диагноза ЛГ. Этот прямой метод позволяет с наибольшей точностью измерить давление в ПП и ПЖ, ЛА, давление заклинивания ЛА, рассчитать сердечный выброс (чаще используется метод термодилуции, реже — метод Фика), определить уровень оксигенации смешанной венозной крови. Данный метод позволяет оценить тяжесть ЛГ и дисфункции ПЖ, а также используется для оценки эффективности вазодилататоров (обычно острые пробы).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является относительно новым методом диагностики ЛГ. МРТ позволяет достаточно точно оценить толщину стенки и объем полости ПЖ, фракцию выброса ПЖ.

Лечение ЛГ

Исходя из основных аспектов патогенеза выделяют **основные задачи терапии ЛГ**:

Таблица 3. Дозирование антагонистов кальция при ЛГ

Препарат	Начальная доза, мг	Увеличение дозы каждые 3–5 дней, мг	Суточная терапевтическая доза, мг		
Среднее давление в ЛА, мм рт. ст.			<50	50–100	>100
Нифедипин (пролонгированные формы)	20–40	20	40–60	80–120	120–180
Исрадипин	2,5–5	2,5–5	7,5–10	10–12,5	12,5–15
Амлодипин	2,5–5	2,5	10	12,5	15
Лацидипин	2–4	2	4	4–8	8
Дилтиазем	30–60	30	120–180	180–240	240–360

- вазодилатация — релаксация гладкомышечных клеток легочных сосудов;
- предотвращение или регресс ремоделирования легочных сосудов;
- хроническая антикоагулянтная терапия — предотвращение эмболии легочных сосудов и тромбоза in situ.

История лечения ЛГ начиналась с применения вазодилататоров, поскольку вазоконстрикция служит неотъемлемым звеном в патогенезе заболевания. Использовались препараты с различным механизмом действия — α -блокаторы, β -агонисты, ацетилхолин, гидралазин, нитропруссид, каптоприл. Однако на фоне их применения закономерно возникала значительная системная гипотония, не позволявшая применять адекватные дозы для достижения основной цели — снижения давления в ЛА и предотвращения систолической дисфункции сердца.

Для релаксации гладкомышечных клеток легочных сосудов показаны **антагонисты кальция**. Важно подчеркнуть, что терапию этими препаратами (табл. 3) следует начинать под строгим гемодинамическим контролем только больным с ЛГ, отвечающим на применение вазодилататоров. Терапия антагонистами кальция показана при положительном ответе на острую пробу с вазодилататором пациентам с сердечным индексом $>2,1$ л/мин/м², и/или сатурацией венозной крови $>63\%$, и/или давлением в правом предсердии <10 мм рт. ст.

Для предотвращения эмболии легочных сосудов и развития тромбоза in situ при ЛГ используют **оральные антикоагулянты**, поскольку ЛГ сопровождается гиперкоагуляцией и снижением фибринолитического потенциала, что объясняет высокую частоту тромботических поражений легочных сосудов у больных с этой патологией. Высокое ЛСС и низкий сердечный выброс приводят к резкому снижению скорости кровотока, а следовательно, к повышению вероятности тромбоэмболических осложнений. Применение варфарина практически удваивает 3-летнюю выживаемость больных с ЛГ, причем улучшает прогноз как у пациентов, отвечающих на терапию антагонистами кальция, так и у не отвечающих на нее. К сожалению, в литературе мало данных по применению варфарина при других формах ЛГ. Стартовая доза варфарина должна составлять 2,5–5 мг. Дальнейший режим дозирования устанавливается индивидуально под контролем международного нормализованного отношения (МНО) до уровня 2–3. Полная доза препарата назначается 1 раз в сутки после вечернего приема пищи. Все пациенты с ЛГ или тромбоэмболической формой ЛГ должны принимать оральные антикоагулянты пожизненно. В качестве альтернативы варфарину у ряда больных ЛГ (с повышенным риском кровотечений или не переносящих этот препарат) используются небольшие дозы **гепарина** (до 15000–20000 ЕД в сут-

ки) до повышения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–1,7 раза по сравнению с контролем. Важно помнить и о возможности назначения дезагрегантов у больных ЛГ. Наиболее популярным препаратом из этой группы является **аспирин** (ацетилсалициловая кислота) — простой в применении препарат, назначение которого в дозе 50–100 мг/сут не сопряжено с необходимостью мониторировать коагуляцию.

Альвеолярная гипоксия как следствие неадекватной вентиляции альвеол — локальной или генерализованной — имеет место при большинстве форм ЛГ и является мощным стимулом вазоконстрикции легочных артериол, резко ухудшая течение ЛГ. Отсюда ясна целесообразность проведения длительной кислородотерапии (2 л/мин) у больных с ЛГ.

Новые направления в лечении ЛГ — применение простагландинов (мощные эндогенные вазодилататоры с антиагрегантным, антипролиферативным и цитопротективным эффектами), лекарственных препаратов, способствующих образованию оксида азота (предотвращают дегградацию цГМФ, вызывая снижение ЛСС и перегрузки ПЖ), антагонистов рецепторов эндотелина (блокируют экспрессию эндотелина-1 в ЛА, обладают антипролиферативным и антифибротическим эффектами).

Прогноз ЛГ определяется ранней диагностикой и адекватной терапией первопричины ее развития, что требует внимательного анализа клинической картины заболевания и данных обследования больных.

Рекомендуемая литература

Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У. Болезни митрального клапана. Функция, диагностика, лечение. М., 2000, 288 с.

Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для прак-

тикующих врачей / Под ред. Чазова Е.И., Беленкова Ю.Н. М., 2004. 972 с.

Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. Флебология: Руководство для врачей / Под ред. Савельева В.С. М., 2001. 664 с.

Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J. et al. A population based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism // Arch. Intern. Med. 1991. V. 151. P. 933–938.

Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. P. 892–905.

Braunwald E. Valvular heart disease // Heart Diseases / Ed. by Braunwald E., Zipes D., Libby P. New York, 2001. P. 1643–1713.

Galie N., Manes A., Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. P. 1037–1049.

Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management // Respiration. 2002. V. 7. P. 3–13.

Khan M.G., Palmer L.B. Pulmonary embolism // Pulmonary Disease Diagnosis and Therapy. A Practical Approach / Ed. by Khan M.G., Lynch J.P. Baltimore, 1997. P. 585–601.

Rubin L.J. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2004. V. 126. P. 7–10.

Morgan J.M., Griffiths M., Dubois R.M. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in systemic sclerosis and primary pulmonary hypertension // Chest. 1991. V. 99. P. 551–556.

Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. Evian, France. September 6–10, 1998 / Ed. by Rich S. World Health Organization. Evian, 1998.

Sasahara A.A., Sharma J.V.R.K., Barsamian E.M. et al. Pulmonary thromboembolism, diagnosis and treatment // JAMA. 1983. V. 249. P. 2945–2949.