

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА УЛУЧШЕНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Резюме: В обзоре приводятся данные литературы по весьма сложной и интересной проблеме – идиопатической легочной гипертензии. Данный термин имеет множество синонимов, но самый распространённый – синдром Аэрза – Арилаго. Рассматриваются классификация, распространённость и факторы риска возникновения заболевания. Так как синдром Аэрза – Арилаго является одним из вариантов легочной гипертензии, приводятся некоторые данные и о других её видах.

Ключевые слова: синдром Аэрза – Арилаго, легочная гипертензия, идиопатическая артериальная легочная гипертензия, классификация, факторы риска.

*S.T. Bahramov, A.A. Khikmatov, Nazarova G.U.
Andijan State Medical Institute,
Namangan branch of RNITSK*

MODERN VIEWS ON IMPROVING DIAGNOSTICS AND EVALUATION OF THE SEVERITY OF IDIOPATHIC PULMONARY PULMONARY HYPERTENSION

Resume: This overview summarizes the literature on a very complex and of interesting issue – idiopathic pulmonary hypertension. This term has a lot synonyms, but the most common among them is a Ayerza-Arilago syndrome. In the first report discusses the various types of classification of pulmonary hypertension, adduce data on the prevalence and suspected factors that play a role in causing the diseases. Since syndrome Ayerza-Arilago is one variant of pulmonary hypertension, and we provides some about it's other forms.

Keywords: syndrome Ayerza-Arilago, pulmonary hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, classification, suspected factors.

Актуальность. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ) относится к числу редких заболеваний сердечно-сосудистой системы неустановленной этиологии, характеризующиеся прогрессирующим повышением общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) вследствие выраженного ремоделирования мелких легочных артерий и артериол, часто имеет прогрессирующее течение с быстрым развитием декомпенсации правого

желудочка (ПЖ) [2,6,10,12,25,36]. Отечественные и зарубежные ученые вносят значительный вклад в изучении проблемы, хотя и на сегодняшний день остается целый ряд вопросов, требующих решения. Цель предлагаемого обзора-проанализировать возможности современных методов диагностики идиопатической легочной гипертензии по данным специальной и периодической литературы.

Частота и патологическая анатомия. По данным литературы, распространенность ИЛГ составляет 15 случаев заболевания на один миллион населения. В странах Западной Европы и США частота новых случаев идиопатической ЛАГ составляет 1-2 на 1 млн взрослого населения в год [13,15,39,40].

Распространённость ИЛГ во Франции по данным ряда авторов идентичны с мировыми статистическими показателями: составляет 15 случаев на 1 млн взрослого населения, её частота – 2,4 случая на 1 млн человек в год [36]. Во Французский регистр включались случаи ИЛАГ, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией (6,2%), с приёмом анорексигенов (9,5%), портальной гипертензией (10,4%), врождёнными пороками сердца (11,3%) и коллагенозами (15,3%) поэтому если не учитывать случаи ЛГ, ассоциированные с другими заболеваниями, распространённость ИЛАГ будет составлять около 8 случаев на 1 млн человек. Если же не учитывать случаи ЛГ, связанные с приёмом анорексигенов, распространённость идиопатических и семейных форм ЛАГ составит всего 6,5 случая на 1 млн взрослого населения [5,9,31].

Идиопатическая ЛАГ может проявиться в любом возрасте и обычно чаще встречается у женщин. По разным данным, соотношение между женщинами и мужчинами среди больных с ИЛАГ составляет 2:1. Наиболее часто начало заболевания отмечается в 20-30 лет у женщин и в 30-40 лет у мужчин [13,6,25]. Преобладание женщин увеличивается с возрастом, достигая в третьем и четвёртом десятилетиях жизни 3-4:1. По данным Национального регистра США, в 80-е годы прошлого века возраст больных с ИЛАГ при

постановке диагноза колебался в очень широких пределах – от 1 до 81 года (в среднем 36 ± 5 лет). Среди больных преобладали женщины (73%) [5].

По данным SNAP (Surveillance of North American Pulmonary Hypertension), опубликовавшее своё исследование, которое проводилось в США в середине 90-х годов, возраст больных с ИЛАГ колебался от 35 до 59 лет, составляя в среднем 47 лет. Преобладание частоты женщин над мужчинами составляло 4,1:1 [38, 41].

Тем не менее, регистры выполненные в последние годы показало, изменение демографических характеристик. Например, в странах Европы возраст больных с ИЛАГ на момент установления диагноза составил в среднем 52 года, соотношение женщины/мужчины 1,6:1 [31].

В.И.Бураковский и его сотрудники описывали, что основные морфологические признаки первичной легочной гипертензии обнаруживаются при микроскопии легких. Они состоят главным образом из патологического изменения стенок артерий среднего и мелкого калибра, артериол и уменьшения диаметра их просвета. Сами сосуды утолщены, а просвет сужен за счет гипертрофии и фиброзного перерождения внутренней оболочки. Мышечный слой стенки также гипертрофирован. В поле зрения много сосудов с облитерированным просветом и тромбированных сосудов с различной степенью реканализации. Встречаются сосуды с изменениями стенок по типу некротического артериита, облитерирующее поражение легочных вен и венул. Артерии эластического типа атеросклеротически изменены. Все это обуславливает значительное уменьшение суммарного просвета сосудистого русла легких. Микроскопически отмечается дилатация легочной артерии и ее крупных ветвей, на интима имеются атеросклеротические бляшки. Сердце увеличено в размерах главным образом за счет гипертрофии и дилатации правого желудочка и предсердия. В случаях особенно выраженного увеличения полости правого желудочка обнаруживается относительная недостаточность трехстворчатого клапана [8].

Классификация. В разные годы предлагалось множество

классификаций ИЛГ. Последняя актуальная классификация ИЛГ была предложена на Международном симпозиуме по легочной гипертензии, который состоялся в Ницце в феврале 2013 года [32, 35, 44].

Рис. 1. Клиническая классификация ЛГ. Франция, Ницца, 2013 г. (выделены изменения, внесенные в классификацию в феврале 2013 г.).

V Международный симпозиум по ЛГ: изменения в классификации.	
1. ЛАГ 1.1. Идиопатическая ЛАГ 1.2. Наследственная ЛАГ 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3. Неизвестные 1.3. ЛАГ, индуцированная лекарствами/токсинами 1.4. ЛАГ, ассоциированная: 1.4.1. С заболеваниями соединительной ткани 1.4.2. ВИЧ-инфекцией 1.4.3. Портальной гипертензией 1.4.4. Врожденными заболеваниями сердца 1.4.5. Шистосомозом 1. Веноокклюзионная болезнь легких/легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГА) 1". Персистирующая ЛГ новорожденных	3. ЛГ, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксией 3.1. ХОБЛ 3.2. Интерстициальные болезни легких 3.3. Другие болезни легких со смешанным рестриктивным и обструктивным паттерном 3.4. Нарушения дыхания во время сна 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции 3.6. Хроническая высокогорная ЛГ 3.7. Пороки развития легких 3.7.1. Врожденные заболевания диафрагмы 3.7.2. Бронхолегочная дисплазия
2. ЛГ, связанная с патологией левых отделов сердца 2.1. Систолическая дисфункция ЛЖ 2.2. Диастолическая дисфункция ЛЖ 2.3. Патология клапанного аппарата 2.4. Врожденная/приобретенная обструкция выносящего тракта ЛЖ	4. ХТЭЛГ 5. ЛГ, связанная с разными заболеваниями 5.1. Гематология, хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия 5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфангиолейомиоматоз 5.3. Метаболические заболевания: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы 5.4. Другие: опухоли средостения, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, изолированная ЛГ

Примечание. ЛЖ – левый желудочек.

Также ЛГ подразделяется Всемирной организацией здравоохранения на 4 функциональных класса, в зависимости от степени влияния на качество жизни пациентов и толерантность к физическим нагрузкам.

Клиника и диагностика. При ИЛАГ в большинстве случаев клинические признаки стерты, симптомы неспецифичны.

В большинстве случаев клинические проявления у пациентов развиваются после формирования необратимых изменений в сосудах легких [14]. Отмечаются слабость, усталость, одышка, кровохарканье, ангинозная боль в области сердца, головокружение, абдоминальный дискомфорт. Зачастую отмечаются синкопальные состояния длительностью от нескольких секунд до 2-5 мин, но есть случаи, когда продолжительность обморока может достигать 20-25 мин [7,13,22,]. При объективном исследовании определяются пульсация слева от грудины в четвертом межреберье, увеличение правого желудочка (при значительной гипертрофии и/или дилатации). При аускультация сердца характерны акцент второго тона над легочной артерией, пансистолический шум в случае трикуспидальной

недостаточности, диастолический шум, отмечающийся при недостаточности легочных клапанов (шум Грехема–Стилла). Развитие и прогрессирование правожелудочковой недостаточности сопровождаются пульсацией шейных вен, гепатомегалией, периферическими отеками, асцитом [6,7,13,22].

Для постановки диагноза ИЛАГ необходимо осуществить полный комплекс исследований, необходимых для верификации диагноза, установления клинического класса и исключения всех возможных причин развития [6, 25,26, 36].

Электрокардиография не обеспечивает точного диагноза ИЛАГ: как правило, почти у всех больных выявляются признаки гипертрофии и дилатации правых отделов сердца, нарушения сердечного ритма. Рентгенографически выявляются повышение прозрачности легочных полей на периферии вследствие обеднения легочного рисунка, выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, формирующих II дугу по левому контуру сердца (прямая проекция), расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца. [16,29]. Трансторакальная эхокардиография в сочетании с тканевой импульсной эхокардиографией выполняется всем пациентам с подозрением на ИЛАГ [24,40, 48]. Трансторакальной эхокардиографией устанавливается наличие гипертрофии и дилатации правых отделов сердца, увеличение толщины передней стенки правого желудочка, изменение характера движения межжелудочковой перегородки (парадоксальное смещение в систолу в сторону правого желудочка) [1,25,28]. Среднее давление в легочной артерии рассчитывается по степени выраженности трикуспидальной регургитации [11]. Допплероэхокардиография у 100% больных выявляет недостаточность трехстворчатого клапана и у 86%- недостаточность клапана ЛА. Кроме того, доплеровское исследование наряду с катетеризацией ЛА, позволяет определить давление в легочной артерии, без которого нельзя поставить диагноз [28]. Катетеризация правых отделов сердца и тест на вазореактивность- основной метод диагностики легочной артериальной гипертензии, заключающийся в одновременном

прямом измерении давления в легочной артерии и системной артерии в режиме on-line в различных физиологических состояниях организма и при введении легочных вазодилататоров [7,17,33,42,46]. Легочную гипертензию диагностируют в случае повышения среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. в покое и/или более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке. При ИЛГ систолическое давление в легочной артерии, как правило, более 50 мм рт.ст., среднее- больше 30 мм рт.ст.

Естественное течение и прогноз. Прогноз при ИЛГ крайне неблагоприятный (в среднем срок выживания составляла меньше 3 лет после установления диагноза) [8]. По мнению G.E.D'Alonzo et al., выживаемость пациентов при ИЛГ без специфической медикаментозной терапии в течении 1 года составляет 68%, 3 лет- 48%, 5 лет- 34% [21]. Открытие эффективных медикаментозных средств и наличие паллиативных хирургических операций улучшило качество жизни и повысило выживаемость пациентов с ИЛГ до 5-7 лет, а иногда и более после установления диагноза.

Лечение. Концепция лечения ИЛАГ на сегодняшний день заключается в трех направлениях [3,7,27,]: консервативная терапия, хирургическое (наложение анастомоза Поттса, трансплантация легких) и эндоваскулярное (создание адекватного межпредсердного сообщения) лечение. Медикаментозное лечение больных с ИЛАГ направлено на стабилизацию состояния пациента и регресс вазоконстрикции и ремоделирования легочных артерий [6,25,36]. Пациентам с ИЛАГ назначается стандартная или поддерживающая терапия ЛГ, включающая кислородотерапию, антикоагулянты, а при развитии явлений недостаточности кровообращения – сердечные гликозиды и диуретики [13, 25]. В последние годы появились лекарственные препараты - антагонисты рецепторов эндотелина, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы V типа и активаторы гуанилатциклазы, которые воздействуют на патогенетические механизмы развития заболевания. На сегодняшний день пациентам с ИЛАГ назначается как комбинированная, так и последовательная комбинированная терапия [13, 25,26,36].

Анастомоз между аортой и левой легочной артерией- это анастомоз Поттса, который был впервые описанный в 1940-50-х гг., его формирование проводилось в качестве паллиативного вмешательства у пациентов с цианотическими ВПС [37]. За последнее десятилетие наложение данного анастомоза стало применяться у пациентов с ИЛАГ как хирургическая альтернатива атриосептостомии (АСС), приводящая к увеличению системного выброса и декомпрессии правого желудочка [18,19].

Трансплантация комплекса сердце-легкие является финальной точкой лечения больных ИЛАГ (ФК) [20,30]. Показаниями к трансплантации легких у больных с ИЛАГ - III или IV функциональный класс (ФК), отсутствие снижения легочного сосудистого сопротивления более чем на 30% на фоне терапии препаратами последнего поколения (эпопростенол, бозентан и др.) продолжительностью не менее 3 мес [23,47]. По данным международного регистра трансплантации сердца и легких, у больных с ИЛАГ выживаемость после трансплантации составляет в среднем 3,8 года. Десятилетняя выживаемость у больных с ИЛАГ после трансплантации легких намного ниже, чем при других заболеваниях (42 против 70%). Если же пациент с ИЛАГ выжил в течение 1 года после трансплантации, долгосрочный прогноз у него улучшается [20, 23].

Эндоваскулярное создание межпредсердного сообщения (МПС) также рассматривается в качестве паллиативного лечения и моста к трансплантации легких у больных с тяжелой правожелудочковой недостаточностью. Профилактика внезапной смерти вследствие развития легочно-гипертензионного криза- цель создания адекватного МПС. Создание МПС приводит к нормализации коронарного кровотока, что является профилактикой ишемии миокарда и внезапной смерти, уменьшению признаков недостаточности кровообращения с незначительным ростом гипоксемии и исчезновению синкопальных состояний [4].

Первая успешная баллонная дилатация при ИЛАГ выполнена в 1983 г. [43]. В 1995 г. была опубликована работа Kerstein D. по созданию МПС путем баллонной ножевой атриосептостомии (операция Парка) [34].

В данной работе был представлен сравнительный анализ отдаленных результатов баллонной ножевой атриосептостомии (операция Парка) и консервативной терапии, включающей варфарин. Авторы пришли к выводу, что выживаемость в течение первых 3 лет существенно не отличалась в обеих группах и составила 39 и 42% соответственно. В 2015 году Sandoval J. и другие обобщили мировой опыт создания МПС и пришли к заключению: достоверно оценить эффективность и безопасность атриосептостомии сложно в связи нехватки мирового опыта, а также относительного успеха специфической консервативной терапии [45].

В заключении следует отметить, что необходимость положительного решения вопросов точной диагностики и своевременного комплексного лечения ИЛАГ трудно переоценить. Поэтому дальнейшая разработка этой проблемы имеет важное практическое и научное значение.

Литература:

1. Абдуллаев Р.Я., Никонов В.В., Ультразвуковое исследование при диагностике легочной гипертензии и способ определения ее тяжести // Медицина неотложных состояний.-2006.-№2.-С.166-170
2. Андреева Ю.А. Оценка структурно-функционального состояния правых отделов сердца по данным тканевой миокардиальной доплерэхокардиографии и нейрогуморального статуса у больных с легочной гипертензией различной этиологии и определение влияния на них терапии ингибитором АПФ мозексиприлом. Автореф. дисс. канд. мед. наук- М., 2010.
3. Алекян Б.Г., Пурсанов М.Г Стентирование межпредсердной перегородки. В кн.: Бокерия Л.А., Алекян Б.Г.(ред). Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. М.:НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН;2008;2:57-65

4. Алекян Б.Г., Горбачевский С.В., Пурсанов М.Г., Пардаев Д.Б. Стентирование межпредсердной перегородки при идиопатической легочной гипертензии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015.№5, 26-32
5. Батыралиев Т.А., Махмутходжаев С.А., Экинси Э. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Ч. VII. Эпидемиология, факторы риска и патогенез первичной (идиопатической) легочной артериальной гипертензии. Кардиология 2007; 2: 44-56.
6. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия.// М., Нолидж, 1999; 57-128.
7. Бокерия Л.А, Горбачевский С.В., Школьников М.А. Руководство по легочной гипертензии у детей. М.:Актелион Фармасьютикалз; 2013: 63-4
- 8.Бураковский В.И., Л.А.Бокерия. Сердечно-сосудистая хирургия.//Руководство/Медицина,1989
9. Ратманова А. Легочная гипертензия. Консенсус экспертов АСС и АНА (2009). Med Rev 2009; 4: 22-31.
10. Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению легочной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (2) приложение 2: 503-522.
11. Трисветова Е. Л. Диагностика и лечение легочной гипертензии // Медицинские новости. – 2009. – № 15. – С. 13–18.
12. Чазов Е.И. Легочная гипертензия. Легочное сердце.// Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей. М., Медицина. 1992; т. 3: 230-280
13. Чазов Е.И.Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2014; 4: 5-24
14. Чазова И. Е., Мартынюк Т. Идиопатическая (первичная) легочная гипертензия // Респираторная медицина. Руководство / Под редакцией акад. РАМН А. Г. Чучалина. – 2007. –Том 2. – С. 133–144.
15. Abenhaim L., Moride Y., Brenot F. et al. for the International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. Appetite-suppressant drugs and risk of primary pulmonary hypertension. New Engl J Med 1996; 335 (9): 609-616.

16. Badesch B.D., Champion H.C., Gomes-Sanchez M.A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J.Am. Coll.Cardiol.2009; 54 (30): S55-S56
17. Bars R.J. Pharmacological induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. Chest.1986;89:497-503
18. Baruteau A.E., Seeraf A., Levy M., BonnetD., Jais X., Vouhe P.,et al. Potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: long-term results. Ann.Thorac.surg.2012; 94:817-24
19. Blanc J., Vouhe P., Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. N.Engl.J.Med.2004; 350:623
20. Boucek M.M., Edwards L.B., Keck B.M., Trulock E.P., Taylor D.O., Mahacsi P.J. et al. Registry of the international Society for Heart and Lung transplantation sixth official pediatric report-2003. J.Heart Lung Transplant.2003; 22(6):636-52,
21. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M.,et.al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension . Ann. Int.Med. 1991; 115: 343-9
22. Devika Sennik. Idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. Heart. 2010;96:1401-6
23. De Perrot M, Granton JT, McRae K, Pierre AF, Singer LG,Waddell TK, Keshavjee S. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;143:910–918.
24. Devaraj A., Wells AU., Meister MG, et al. detection pf pulmonary hypertension with multidetectir CT and echocardiography alone and in combination. Radiology 2010; 254:609-16
25. Galie` N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Klepetko W, Joendeau G, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society

of Cardiology and of the European Respiratory Society. Eur Heart J 2009;30:2493–2537.

26. Gibbs J.S. Consensus statement on the management of the pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. Thorax.2008;63:1-41

27. Gorbachevsky S.V., Belkina M.V., Pursanov M.G., Tkacheva A.V., Vladimirskaya M.A., Koroleva N.I., Alekryan B.G. Atrial septostomy as long bridge to lung transplantation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. J.Cardiovasc.Surg.2012;53(2):11

28. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the ECS and ERS, endorsed by the ISHLT. Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537.

29. Harold G., Kiran B., Prabhakar R. Imaging of pulmonary hypertension: an update. Cardiovascular Diagn Ther 2018;8(3):279-296

30. Hertz M.I., Taylor D.O., Trulock E.P., Boucek M.M., Mohacsi P.J.et.al. The registry of the International society for heart and Lung transplantation: nineteenth official report-2002. J.Heart Lung Transplant.2002; 21 (9): 950-70

31. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France. Results from a National Registry. Amer J Respir Crit Care Med 2006; 173 (9): 1023-1030.

32. Humbert M., Souza R., Galie N. Et al. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future. Eur.Respir.Rev.2012; 21(126): 267-270.

33. Ivy D.D. et al. Proceedings of the 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Pediatric pulmonary Hypertension. J.Am.Coll.Cardiol.2013;62:117-26

34. Kerstein D., Levy P.S., Hsu D.T., Hordof A.J., Gersony W.M., Barst R.J. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. Circulation 1995; 91: 2028-35

35. Michelakis E.D. The role of the NO axis and its therapeutic implications in pulmonary arterial hypertension. Heart Fail. Rev.2003;8(1):5-21.

36. McLaughlin V. V., Archer S. L., Badesch D. B. et al. ACCF/ AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents and the american heart association. Developed in collaboration with the american college of chest physicians, american thoracic society, inc., and the pulmonary hypertension association // circulation. –2009. – № 119 (16). – P. 2250–94; J. am. coll. cardiol. – 2009. – № 53 (17). – P. 1573–1619.
37. Poots W.J., Smith S., Gibson S., Anastomosis of the aorta to a pulmonary artery; certain types in congenital heart disease. J.Am.Med. Assoc.1946;132:627-31
38. Restrero C.I., Tapson V.F. Pulmonary hypertension and cor pulmonale. Textbook of cardiovascular medicine. Ed. E.J. Topol. Philadelphia 1998; 707-725.
39. Rich S. (ed.) Primary pulmonary hypertension. Executive summary from World symposium. Primary pulmonary hypertension 1998. WHO (Evian, France) 1998.
40. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987;107:216–223
41. Rich S., Rubin L., Walker A. L. et al. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: Results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. Chest 2000; 117: 870-874.
42. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992;327:76–81,
43. Rich S., Lam W. Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension. Am.J.Cardiol.1983; 51(9):1560-1
44. Rubin L.J., Simonneau G., Badesch D. et al. The study of risk in pulmonary arterial hypertension/ Eur.Respir.Rev.2012; 21(125): 234-238.

45. Sandoval J., Arroyo J.G., Gaspar J., Zamudio T.P. Interventional and surgical therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension: Beyond palliative treatments. *J.Cardiol.*2015; 66:304-4
46. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111
47. Trulock E.P., Edwards L.B., Taylor D.O., Boucek M.M., Keck B.M., Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart lung transplantation report—2004. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(7):804-15
48. Otto CM.editor. The practice of clinical echocardiography. Elsevier Health Sciences, 2012:634