



ЕВРАЗИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ (2021)

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

Чазова И.Е. (Москва, Россия), **Горбачевский С.В.** (Москва, Россия), **Мартынюк Т.В.*** (Москва, Россия), **Шмальц А.А.** (Москва, Россия), **Валиева З.С.** (Москва, Россия), **Барышникова И.Ю.** (Москва, Россия), **Глушко Л.А.** (Москва, Россия), **Грамович В.В.** (Москва, Россия), **Азизов В.А.** (Баку, Азербайджан), **Веселова Т.Н.** (Москва, Россия), **Данилов Н.М.** (Москва, Россия), **Зелвеян П.А.** (Ереван, Армения), **Иванов С.Н.** (Новосибирск, Россия), **Лазарева И.В.** (Минск, Республика Беларусь), **Матчин Ю.Г.** (Москва, Россия), **Мукаров М.А.** (Нур-Султан, Казахстан), **Наконечников С.Н.** (Москва, Россия), **Сарыбаев А.Ш.** (Бишкек, Кыргызстан), **Стукалова О.В.** (Москва, Россия), **Шалаев С.В.** (Тюмень, Россия).

Все члены рабочей группы внесли одинаковый вклад в этот документ.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/ конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

*** Автор для переписки:** Мартынюк Тамара Витальевна (зам. председателя), руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, проф. кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., председатель секции легочной гипертензии Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, телефон/факс: +7-495-414-6450, Email: trukhiniv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Отказ от ответственности. Рекомендации ЕАК отражают точку зрения ЕАК и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющихся на момент их публикации. ЕАК не несет ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия и / или неоднозначности между Рекомендациями ЕАК и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ЕАК при оценке своего клинического суждения, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ЕАК никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом и, при необходимости и/или необходимости, опекуна пациента. Рекомендации ЕАК не освобождают медицинских работников от полного и тщатель-

ного рассмотрения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами общественного здравоохранения, для рассмотрения каждого медицинского случая в свете современных научно обоснованных рекомендаций в соответствии с их этическими и профессиональными обязательствами. Кроме того, медицинский работник обязан проверять действующие правила и положения, касающиеся лекарств и медицинских изделий, на момент назначения по рецепту.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, врожденный порок сердца, легочно-сосудистая болезнь, хирургическое лечение, атриосептостомия, специфическая терапия, клинические рекомендации.

Для цитирования: Чазова И.Е., Горбачевский С.В., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Валиева З.С., Барышникова И.Ю., Глушко Л.А., Грамович В.В., Азизов В.А., Веселова Т.Н., Данилов Н.М., Зелвеян П.А., Иванов С.Н., Лазарева И.В., Матчин Ю.Г., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца у взрослых (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2022; (2):6–70, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-6-70>



© Евразийская ассоциация кардиологов (ЕАК) 2022, info-cardio@cardio-eur.asia

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



EURASIAN GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DEFECTS IN ADULTS (2021)

The working group, in alphabetical order:

Irina E. Chazova (Moscow, Russia), **Sergej V. Gorbachevskij** (Moscow, Russia), **Tamila V. Martynyuk*** (Moscow, Russia), **Anton A. Shmal'c** (Moscow, Russia), **Zarina S. Valieva** (Moscow, Russia), **Irina Yu. Baryshnikova** (Moscow, Russia), **Lyudmila A. Glushko** (Moscow, Russia), **Vladimir V. Gramovich** (Moscow, Russia), **Vasadat A. Azizov** (Baku, Azerbaijan), **Tat'yana N. Veselova** (Moscow, Russia), **Nikolaj M. Danilov** (Moscow, Russia), **Parunak A. Zelveyan** (Yerevan, Armenia), **Sergej N. Ivanov** (Novosibirsk, Russia), **Irina V. Lazareva** (Minsk, Republic of Belarus), **Yurij G. Matchin** (Moscow, Russia), **Murat A. Mukarov** (Nur-Sultan, Kazakhstan), **Sergej N. Nakonechnikov** (Moscow, Russia), **Akpaj Sh. Sarybaev** (Bishkek, Kyrgyzstan), **Ol'ga V. Stukalova** (Moscow, Russia), **Sergej V. Shalaev** (Tyumen, Russia)

All members of the working group contributed equally to the document.

Members of the Working Group confirmed the lack of financial support / conflict of interest. In the event of a conflict of interest being reported, the member (s) of the Working Group was (were) excluded from the discussion of sections related to the area of conflict of interest..

* **Corresponding author: Tamila V. Martynyuk**, Dr. of Sci. (Med.), PhD, Main Researcher, Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russian Federation, Phone/Fax+7-495-414-6450, Email: trukhiniv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Disclaimer. The EAC Guidelines represent the views of the EAC, and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge, and the evidence available at the time of their publication. The EAC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy, and/or ambiguity between the EAC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the EAC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic, or therapeutic medical strategies; however, the EAC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the EAC Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scien-

tifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, pulmonary vascular disease, surgery, atri-oseptostomy, specific therapy, guidelines.

For citation: Irina E. Chazova, Sergej V. Gorbachevskij, Tamila V. Martynyuk, Anton A. Shmal'c, Zarina S. Valieva, Irina Yu. Baryshnikova, Lyudmila A. Glushko, Vladimir V. Gramovich, Vasadat A. Azizov, Tat'yana N. Veselova, Nikolaj M. Danilov, Parunak A. Zelveyan, Sergej N. Ivanov, Irina V. Lazareva, Yurij G. Matchin, Murat A. Mukarov, Sergej N. Nakonechnikov, Akpaj Sh. Sarybaev, Ol'ga V. Stukalova, Sergej V. Shalaev. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension associated with congenital heart defects in adults (2021). Eurasian heart journal. 2022; (2):6-70, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-6-70>



© Eurasian Association of Cardiology (EAC) 2022, info-cardio@cardio-eur.asia

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Состав рабочей группы.....	8	6.3. Лекарственная терапия.....	36
Список сокращений.....	10	6.3.1. Поддерживающая терапия.....	36
1. Введение.....	11	Диуретики.....	36
2. Определение и классификации.....	11	Оральные антикоагулянты.....	36
3. Эпидемиология и прогноз.....	14	Оксигенотерапия.....	36
4. Этиология, морфология, патогенез.....	15	Сердечные гликозиды и инотропные препараты.....	37
5. Диагностика.....	16	ББК и другие.....	37
5.1. Базовое обследование.....	16	6.3.2. Специфическая терапия.....	37
5.1.1. Клинические проявления.....	16	Антагонисты рецепторов эндотелина.....	37
5.1.2. Физикальный осмотр.....	17	Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.....	39
5.1.3. Анамнестические сведения.....	18	Стимуляторы гуанилатциклазы.....	39
5.2. Инструментальные методы.....	19	Простаноиды.....	39
5.2.1. Электрокардиография.....	19	Агонисты рецепторов простаглицина.....	40
5.2.2. Рентгенография органов грудной клетки.....	19	6.3.3. Применение специфической терапии в клинических группах ЛАГ-ВПС.....	40
5.2.3. Эхокардиография.....	20	7. Осложнения.....	42
5.2.4. Магнитно-резонансная томография.....	23	7.1. Аритмии.....	42
5.2.5. Компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием.....	25	7.2. Кровохарканье.....	44
5.2.6. Инвазивная диагностика.....	25	8. Особые состояния.....	45
5.2.7. Оценка функционального статуса.....	27	8.1. Беременность.....	45
5.2.8. Дополнительные методы.....	28	8.2. Интенсивная терапия и интервенционное лечение.....	45
5.3. Лабораторная диагностика.....	29	9. Алгоритм ведения.....	45
5.4. Оценка риска.....	30	10. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	46
6. Лечение.....	31	11. Требования к экспертному центру.....	48
6.1. Хирургическое лечение.....	31	10. Приложения.....	48
6.1.1. Показания к радикальной (хирургической/эндоваскулярной) и гемодинамической коррекции ВПС.....	31	Приложение 1. ВПС с развитием легочной гипертензии.....	48
6.1.2. Эндоваскулярное лечение.....	32	Приложение 2. Методика проведения теста 6-минутной ходьбы.....	49
6.1.3. Паллиативные хирургические вмешательства при некоторых ВПС с ЛГ.....	32	Приложение 3. Шкала оценки одышки по Боргу.....	49
6.1.4. Паллиативные эндоваскулярные вмешательства при осложнениях ЛГ у пациентов с ВПС.....	33	Приложение 4. Клинические исследования специфических легочных вазодилататоров у взрослых с прекапиллярной ЛГ при ВПС.....	50
6.1.5. Трансплантация легких.....	33	Приложение 5. Информация для пациентов.....	53
6.2. Общие рекомендации.....	33	Список литературы.....	54

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ / THE WORKING GROUP

Чазова Ирина Евгеньевна (председатель), д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Irina E. Chazova** (chairman), Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-1576-4877>

Горбачевский Сергей Валерьевич (председатель), д.м.н., профессор, руководитель отделения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва, Российская Федерация (**Sergej V. Gorbachevsky** (chairman), Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Treatment of Cardiac Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-4193-3320>

Мартынюк Тамила Витальевна (зам. председателя), д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Tamila V. Martynyuk** (vice chairman), Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Шмальц Антон Алексеевич (зам. председателя), д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Anton A. Shmalts** (vice chairman), Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Associate of the Department of Surgical Treatment of Cardiac Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-8937-1796>

Валиева Зарина Солтановна (секретарь), к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний

сердца, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Zarina S. Valieva** (secretary), Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-9041-3604>

Барышникова Ирина Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Irina Yu. Baryshnikova**, MD, PhD, Researcher departments of ultrasound diagnostics, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-8071-2531>

Глушко Людмила Александровна, к.м.н., заведующая группой легочных проб и мониторинга газообмена – врач функциональной диагностики, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Lyudmila A. Glushko**, Cand. of Sci. (Med.), Chief of Pulmonary Tests and Gas Exchange Monitoring Group – Functional diagnostician, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-6532-7261>

Грамович Владимир Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Vladimir V. Gramovich**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0003-3292-0912>

Азизов Васадат Алиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней 1-го Азербайджанского Медицинского Университета, Баку, Азербайджан (**Vasadat A. Azizov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases, 1st Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan), <https://orcid.org/0000-0001-5655-3913>

Веселова Татьяна Николаевна, д.м.н., старший научный сотрудник отдела томографии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Tatiana N. Veselova**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the tomography department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-8319-3714>

Данилов Николай Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Nikolaj M. Danilov**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-9853-9087>

Зелвеян Парунак Арутюнович, д.м.н., профессор, директор, Центр превентивной кардиологии, Ереван, Армения (**Parunak A. Zelveyan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Center for Preventive Cardiology, Yerevan, Armenia), <https://orcid.org/0000-0002-6513-6772>

Иванов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, ведущий на-

учный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация (**Sergei. N. Ivanov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of THE center of new surgical technologies, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation) <https://orcid.org/0000-0001-6439-1774>

Лазарева Ирина Валентиновна, к.м.н., заведующая отделением, Республиканский научно-практический центр Кардиология, Минск, Республика Беларусь (**Irina V. Lazareva**, Cand. of Sci. (Med.), Scientific and Practical Centre of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus), <https://orcid.org/0000-0003-3818-7491>

Матчин Юрий Георгиевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Yuriy G. Matchin**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the laboratory of x-ray endovascular methods of diagnostics and treatment in outpatient settings, 2nd department of x-ray surgical methods of diagnostics and treatment, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>

Мукаров Мурат Аманжолович, к.м.н., заведующий отделением, Национальный научный кардиохирургический центр, Нур-Султан, Казахстан (**Murat A. Mukarov**, Cand. of Sci. (Med.), National Research Cardiac Surgery Center, Nur-Sultan, Kazakhstan), <https://orcid.org/0000-0003-2854-1952>

Наконечников Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, директор Евразийской ассоциации кардиологов, проф. кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация (**Sergej N. Nakonechnikov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the, Eurasian Association of Cardiologists, Professor of the Department of Cardiology Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation) <https://orcid.org/0000-0003-1564-7619>

Сарыбаев Акпай Шогамбович, д.м.н., профессор, директор, Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова при Минздраве Киргизской Республики, Бишкек, Кыргызстан (**Akpaj Sh. Sarybaev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, National Center for Cardiology and Therapy. MM. Mirrakhimova, Bishkek, Kyrgyzstan), <https://orcid.org/0000-0003-2172-9776>

Стукалова Ольга Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Ol'ga V. Stukalova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the tomography department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>

Шалаев Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, заслуженный деятель науки РФ, главный специалист-кардиолог департамента здравоохранения Тюменской области, главный кардиолог Уральского ФО, Тюмень, Россия (**Sergej V. Shalaev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Chief Cardiologist of the Health Department of the Tyumen Region, Chief Cardiologist of the Ural Federal District, Tyumen, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0003-2724-4016>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BNP/ NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид/
N-концевой фрагмент BNP
ERS — Европейское респираторное общество
ESC — Европейское общество кардиологов
FAC — фракция изменения площади
NO — оксид азота
NYHA — (New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация
сердца
O₂ — кислород
PaO₂/PaCO₂ — парциальное давление кислорода/ углекислого
газа
peak VO₂ — пиковое потребление кислорода
P_{ETCO₂} — конечно-экспираторное парциальное давление CO₂
P_{A-a O₂} — альвеолярно-капиллярный градиент парциального
давления по кислороду
SaO₂/ SvO₂ — сатурация O₂ артериальной / венозной крови
SatO₂ — сатурация крови кислородом
ППП — площадь правого предсердия
TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца
трикуспидального клапана
VE/ V_{CO₂} — вентиляционный эквивалент по углекислому газу
VD/VT — отношение объема мертвого пространства к
дыхательному объему
VO₂/WR — аэробная эффективность выполненной нагрузки
VO₂/HR — кислородный пульс
VT — дыхательный объем
Qp/Qs — соотношение легочного и системного кровотока
WR — объем выполненной нагрузки
АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина
ББК — блокаторы кальциевых каналов
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПРТ — внутрипредсердная реципрокная тахикардия
ВПС — врожденные пороки сердца
ВСС — внезапная сердечная смерть
ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии
ДЛА/ срДЛА — давление в легочной артерии/ среднее давление
в легочной артерии
ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП — дефект межпредсердной перегородки
ЕД — единицы

ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИЛГ — идиопатическая легочная гипертензия
ИФДЭ5 — ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5
ИЭ — инфекционный эндокардит
ЖТ — желудочковая тахикардия
КДД — конечно-диастолическое давление
КПОС — катетеризация правых отделов сердца
КТ/МСКТ — компьютерная томография/ мультиспиральная КТ
ЛАГ/ ЛГ — легочная артериальная гипертензия/ легочная
гипертензия
ЛА — легочная артерия
ЛП/ЛЖ — левое предсердие/ левый желудочек
ЛСС /ПСС — легочное/ периферическое сосудистое
сопротивление
МКК — малый круг кровообращения
МРТ — магнитно-резонансная томография
НЖТ — наджелудочковая тахикардия
ОАП — открытый артериальный проток
ПЖ/ПП — правый желудочек/ правое предсердие
ПЦ — простациклин
рГЦ — растворимая гуанилатциклаза
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
РФП — радиофармпрепарат
СВ — сердечный выброс
СЗСТ — системное заболевание соединительной ткани
Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы
ТПГ — транспульмональный градиент
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ФК — функциональный класс
ФВ — фракция выброса
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная
гипертензия
ЧСС — частота сердечных сокращений
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЭКГ — электрокардиография
ЭКС — электрокардиостимулятор
ЭТ-1 — эндотелин-1
ЭхоКГ — эхокардиография

1. ВВЕДЕНИЕ

Лёгочная гипертензия (ЛГ), ассоциированная с врождёнными пороками сердца (ВПС) — одна из форм тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы, которая требует от клиницистов особого подхода. В результате комплексной клинической и гемодинамической оценки следует определить операбельность пациентов и выбрать рациональную тактику лечения.

В 2019 г. экспертами Евразийской ассоциации кардиологов разработаны рекомендации по диагностике и лечению ЛГ [1]. Принимая во внимание гетерогенность ЛГ при ВПС, значительный рост числа взрослых пациентов с данной патологией за последние годы, экспертная группа кардиохирургов и кардиологов под эгидой Евразийской ассоциации кардиологов подготовила рекомендации по диагностике и лечению ЛГ, ассоциированной с ВПС у взрослых. Предложенный документ разрабатывался на основании анализа национальных и международных рекомендаций, руководств по проблеме ЛГ, данных современных регистров, многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), консенсусных документов, опубликованных за последние годы, с целью оптимизации диагностического процесса и лечения данной категории больных. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению взрослых пациентов с ВПС были одобрены в 2020 г., в документе приняты во внимание новые данные, в том числе по чрескожным вмешательствам и стратификации риска относительно сроков операции, а также выбора медикаментозного лечения [2].

На VI Всемирном симпозиуме по ЛГ (Ницца, Франция, 2018 г.) предложено изменить диагностический критерий и снизить пороговую величину среднего давления в легочной артерии (срДЛА) в покое при прямом измерении до ≥ 20 мм рт. ст. [3]. Гемодинамическая классификация ЛГ в рекомендациях ESC по ведению ВПС 2020 г. построена с учетом нового диагностического критерия. Однако в Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ 2019 г. сохранен прежний диагностический критерий срДЛА > 25 мм рт. ст., принятый ESC и Европейским респираторным обществом (ERS) в 2015 г. Это связано с тем, что доказательная база в пользу эффективности специфических препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) получена в РКИ, в которые включались пациенты с прекапиллярной легочной гипертензией I группы с уровнем срДЛА ≥ 25 мм рт. ст.

ЛАГ при ВПС занимает в странах Европы третье место по распространенности после идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) и ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ); второе место после ИЛГ в странах Азии и России [4, 5, 6]. Наиболее часто ЛАГ ассоциируется с простыми ВПС, среди которых дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) или межжелудочковой перегородки (ДМЖП), частичный аномальный дренаж легочных вен, открытый артериальный проток (ОАП). При отсутствии своевременной хирургической коррекции простые ВПС могут осложняться развитием ЛАГ в любом возрасте, оказывая влияние на физическую активность и качество жизни, заболеваемость и смертность пациентов [7]. Выделены клинические варианты ЛАГ-ВПС с учетом особенностей клинического течения и прогноза.

На базе общего алгоритма лечения ЛАГ в рекомендациях ESC/ERS рабочая группа предлагает алгоритм лечения при ВПС с учетом особенностей пациента и включает общие меры, интервенционные и хирургические вмешательства, поддерживающую терапию и специфическую терапию. Предложена стратегия оценки риска летальности ЛАГ и концепция скрининга [8].

Согласно рекомендациям ESC/ERS все диагностические и лечебные мероприятия предложены в соответствии с классами рекомендаций и уровнями доказательности (табл. 1.1.) [1, 4].

Таблица 1.1. Классы рекомендаций и уровни доказательности
Table 1.1. Recommendation classes and levels of evidence

Классы рекомендаций	
Класс I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными
Класс II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/ пользе лечения
Класс II a	Соотношение данных/ мнений в пользу эффективности/ пользы лечения
Класс II b	Соотношение данных/ мнений в отношении эффективности/ пользы не установлены
Класс III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным
Уровни доказательности	
Уровень A	Данные получены по результатам множества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или мета-анализов.
Уровень B	Данные получены по результатам одного РКИ или масштабных исследований с неопределенными результатами.
Уровень C	Единое мнение экспертов и/или данные небольших неконтролируемых исследований, ретроспективных исследований, регистров.

В настоящем документе, разработанном экспертами Евразийской ассоциации кардиологов, учтены национальные особенности в выборе диагностических подходов и стратегии лечения у взрослых пациентов с ЛГ при ВПС. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ при ВПС призваны улучшить раннюю диагностику этой тяжелой патологии, своевременно выявить операбельных пациентов и осуществить выбор оптимальной стратегии лечения. Практическое руководство предназначено для широкого спектра специалистов — терапевтов, кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов, пульмонологов, врачей общей практики.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИИ

Легочная гипертензия — это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, определяемое при повышении срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца в покое [1, 2, 9].

Установлено, что нормальные значения срДЛА в покое при прямом измерении составляют ≤ 15 мм рт. ст. [10]. Значение инвазивной оценки для диагностики ЛГ, в том числе при ВПС, и выбора тактики лечения подчеркивается в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. [10]. Основной задачей является исключение посткапиллярной ЛГ у пациентов с клапанными пороками или диастолической дисфункцией левого желудочка.

Оценка транспульмонального градиента (ТПГ), как разницы между срДЛА и давлением заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), при ЛГ на фоне ВПС сохраняет важное значение [11]. В современных рекомендациях ESC/ERS 2015 г. подчеркиваются преимущества измерения диастолического градиента по сравнению с ТПГ с учетом зависимости последнего от величины сердечного выброса (СВ). Однако для диастолического градиента у пациентов со сложной анатомией сердца или после операции Фонтена не установлены референсные значения. Следует отметить, что недостаточность легочного клапана, которая часто возникает при ВПС, может привести к ложному

снижению величины диастолического градиента [12].

Согласно обновленной классификации VI Всемирного симпозиума (Ницца, 2018) [3,12–14] ЛГ, как осложнение ВПС, может быть отнесена к четырем из пяти групп ЛГ (табл. 2.1.).

В приложении 1 перечислены все ВПС, приводящие к развитию ЛГ.

Важно выделить ЛАГ, ассоциированную с ВПС (группа 1), и ЛГ при повышенном давлении наполнения левого желудочка (ЛЖ) > 15 мм рт. ст. — посткапиллярную ЛГ за счет пассивной передачи давления наполнения ЛЖ в клинических группах 2 и 5 (табл. 2.2.). Это необходимо с учётом потенциального риска осложнений при назначении ЛАГ-специфических препаратов в случае посткапиллярной ЛГ [12,15].

Точное определение формы ЛГ при ВПС имеет крайне важное значение. Представленная гемодинамическая классифика-

ция удобна для повседневной клинической практики, хотя не всегда точно отражает сложность картины болезни.

Прекапиллярная ЛГ у пациентов с ВПС и бивентрикулярной гемодинамикой определяется при повышении $\text{срДЛА} \geq 25$ мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) ≥ 3 единиц (ЕД) Вуда и $\text{ДЗЛА} \leq 15$ мм рт. ст. [4–5,12,16–17].

Посткапиллярная ЛГ при ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой — состояние, при котором $\text{срДЛА} \geq 25$ мм рт. ст. и $\text{ДЗЛА} > 15$ мм рт. ст. [1–13].

В клинической классификации ЛАГ-ВПС выделяются четыре группы: 1) синдром Эйзенменгера, 2) ЛАГ, ассоциированная с преимущественно системно-легочными шунтами, 3) ЛАГ при малых, случайных дефектах, 4) ЛАГ после хирургической коррекции пороков (табл. 2.1.) [15–17]. Среди простых пороков следует отметить наиболее частые — ДМЖП, ДМПП и ОАП.

Таблица 2.1. Классификация ЛГ, ассоциированной с ВПС

Table 2.1. Classification of PH associated with CHD

Клинические группы ЛГ	Формы ЛГ, ассоциированной в ВПС
I. Легочная артериальная гипертензия: 1.1. Идиопатическая (ИЛГ) 1.2. Наследуемая (мутации BMPR2, другие) 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов 1.4. Ассоциированная с: 1.4.1. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты) 1.4.2. системными заболеваниями соединительной ткани 1.4.3. портальной гипертензией 1.4.4. ВИЧ-инфекцией 1.4.5. шистосомозом 1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь/ легочный капиллярный гемангиоматоз	1. Синдром Эйзенменгера 2. ЛАГ, ассоциированная с преобладающими системно-легочными шунтами (операбельные, неоперабельные) 3. ЛАГ с малыми/ сопутствующими дефектами 4. ЛАГ после коррекции порока
II. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца: 2.1. Систолическая дисфункция 2.2. Диастолическая дисфункция 2.3. Клапанные пороки 2.4. Врожденная/ приобретенная ССЗ с посткапиллярной ЛГ	Стенозы легочных вен Трехпредсердное сердце ТА ДЛВ с обструкцией оттока Митральный/аортальный стеноз Коарктация аорты
III. Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии: 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких 3.2. Интерстициальные заболевания легких 3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями 3.4. Нарушения дыхания во время сна 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции 3.6. Высокогорная ЛГ 3.7. Аномалии развития легких	
IV. ЛГ вследствие обструкции легочных артерий: 4.1. Хроническая тромбоземболическая ЛГ 4.2. Другие обструкции легочной артерии	Врожденные стенозы ЛА
V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза: 5.1. Гематологические заболевания (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия) 5.2. Системные нарушения (саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты) 5.3. Метаболические нарушения (гликогенозы, болезнь Гоше, дисфункция щитовидной железы) 5.4. Другие	Сегментарная ЛГ (отхождение ЛА от ОАП, отсутствие ЛА, АДА с ДМЖП и БАЛКА, единственный желудочек, гемитрункус) Синдром Ятагана

Таблица 2.2. Гемодинамические варианты ЛГ при бивентрикулярной гемодинамике [19]

Table 2.2. Hemodynamic variants of PH in biventricular hemodynamics [19]

Определение	Характеристика	Клинические группы ЛГ
ЛГ	• Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	Все группы
Прекапиллярная ЛГ	• Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. • ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. • ЛСС ≥ 3 ед. Вуда	1. ЛАГ 3. ЛГ вследствие патологии легких 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами
Посткапиллярная ЛГ	• Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. • ДЗЛА > 15 мм рт. ст.	1. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца 2. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ЛСС < 3 ЕД Вуда	
Комбинированная пре- и посткапиллярная ЛГ	ЛСС ≥ 3 ЕД Вуда	

ЛГ при сложном ВПС может ограничиваться определенными сегментами легочного сосудистого русла (сегментарная ЛГ), что наиболее часто отмечается при атрезии легочной артерии (ЛА) в сочетании с ДМЖП. После операции Фонтена у пациентов может формироваться легочно-сосудистая болезнь с повышением ЛСС [18]. Повышение давления в легочной артерии (ДЛА) у этих пациентов также может быть вызвано увеличением давления наполнения желудочков и/или недостаточностью митрального или трикуспидального клапанов.

Учитывая отсутствие общепринятого определения ЛГ при унивентрикулярной гемодинамике, следует принять во внимание полувековой мировой опыт хирургического и медикаментозного лечения этой категории пациентов. ЛГ при ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой определяется при срДЛА > 15 мм рт. ст. Прекапиллярная ЛГ — это состояние, при котором срДЛА > 15 мм рт. ст., ЛСС ≥ 3 ЕД Вуда, средний ТПГ > 6 мм рт. ст. [18–20]. Меньшие пороговые значения гемодинамических параметров для установления ЛГ при ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой обусловлены тем, что после операций «обхода» правых отделов сердца (двунаправленный кавопульмональный анастомоз и операция Фонтена) легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен без участия желудочковой нагнетательной камеры, а низкое ДЛА является критически важным для поддержания такой гемодинамики (табл. 2.3.) [18].

При ВПС с артериовенозным сбросом повышенное ДЛА не указывает на морфологические изменения легочных сосудов. СрДЛА ≥ 25 мм рт. ст. может иметь место как при повышенном, так и при нормальном ЛСС. В последнем случае повышение ДЛА не сопровождается легочно-сосудистой болезнью и после коррекции ВПС нормализуется [18–20].

Таблица 2.3. Формы ЛГ при унивентрикулярной гемодинамике [18–21]

Table 2.3. Forms of PH in univentricular hemodynamics [18–21]

Определение	Характеристика
ЛГ	• Среднее ДЛА > 15 мм рт. ст..
Прекапиллярная ЛГ	• Среднее ДЛА > 15 мм рт. ст. • ЛСС ≥ 3 ед. Вуда • Транспульмональный градиент > 6 мм рт. ст.
Посткапиллярная ЛГ (изолированная)	• Среднее ДЛА > 15 мм рт. ст. • ЛСС < 3 ед. Вуда • Транспульмональный градиент ≤ 6 мм рт. ст.

Примечание (Note): транспульмональный градиент определяется как разница между срДЛА и средним давлением в левом предсердии (the transpulmonary gradient is defined as the difference between mPAP and mean left atrial pressure)

Легочно-сосудистая болезнь — клинко-гемодинамическое состояние, обусловленное патологическим ремоделированием легочных сосудов с уменьшением общего суммарного просвета [19, 22–23]. При ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой критериями легочно-сосудистой болезни являются повышение срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. и ЛСС ≥ 3 ЕД Вуда при наличии морфологических изменений легочных сосудов; при ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой — повышение срДЛА > 15 мм рт. ст., ЛСС ≥ 3 ЕД Вуда и среднего ТПГ > 6 мм рт. ст. при наличии морфологических изменений легочных сосудов.

Различают изолированную посткапиллярную и комбинированную пост-/прекапиллярную ЛГ в зависимости от того, является ли она следствием передачи повышенного давления из левых отделов сердца или имеет собственный морфологический субстрат в легочных сосудах. При ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой изолированная посткапиллярная ЛГ характеризуется ЛСС < 3 ЕД Вуда, комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ — ЛСС ≥ 3 ЕД Вуда [1–16]. Следовательно, легочно-сосудистая болезнь имеется у пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и отсутствует при изолированной посткапиллярной ЛГ.

При ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой изолированная посткапиллярная ЛГ определяется как состояние, при котором срДЛА > 15 мм рт. ст., ЛСС < 3 ЕД Вуда, а средний ТПГ ≤ 6 мм рт. ст. [20–21, 24–25]. Посткапиллярная ЛГ при ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой может быть обусловлена как анатомическими особенностями ВПС, например, рестриктивным межпредсердным сообщением при атрезии артериального атриовентрикулярного клапана, так и нарушением функции единственного желудочка или недостаточностью атриовентрикулярных клапанов.

Гемодинамическое определение легочно-сосудистой болезни у пациентов с единственным желудочком после операции Фонтена до настоящего времени в рекомендациях отсутствует. ТПГ определяется как разница между срДЛА и давлением в левом предсердии (ЛП). После операции Фонтена нормальные значения составляют для ТПГ ≤ 6 мм рт. ст. и ЛСС ≤ 3 ЕД Вуда [18, 26]. Функциональная классификация ЛГ (ВОЗ) является адаптированным вариантом классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) для больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (табл. 2.4.) [1, 2, 16, 19].

Таблица 2.4. Функциональная классификация
Table 2.4. Functional classification

Класс I	Отсутствуют ограничения физической активности. Обычные физические нагрузки не вызывают появления одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс II	Отмечается некоторое снижение физической активности. В покое пациенты чувствуют себя комфортно, однако обычные физические нагрузки сопровождаются появлением одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс III	Физическая активность значительно ограничена. Небольшие физические нагрузки вызывают появление одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс IV	Пациенты не способны переносить любую физическую нагрузку без появления вышеуказанных симптомов. Симптомы могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ

Распространенность ВПС в мире составляет около 9 на 1000 новорожденных со значительными вариациями в зависимости от региона [27, 28]. В развитых странах, несмотря на широкий охват кардиохирургической помощью, число пациентов ВПС увеличивается [2, 29]. Благодаря внедрению хирургических технологий, в последние десятилетия > 90% рожденных с ВПС доживают до взрослого возраста, что приводит к тому, что число взрослых с ВПС в обществе значительно превышает число детей [30–31].

Распространенность ЛАГ, ассоциированной с ВПС, варьируется от 4,2% по данным регистра ВПС до 28% по данным когортных исследований специализированных центров. Частота развития ЛАГ при некорригированных дефектах составляет 5–10% от всех пациентов с ВПС и зависит от локализации/ размера дефекта. Появления ЛАГ у больных с ОАП можно ожидать у 3% пациентов, при ДМПП — в 10–17%, при ДМЖП — у 50% больных, при дефекте атриовентрикулярной перегородки — в 90% случаев и у всех больных с общим артериальным стволом [7]. Синдром Эйзенменгера, как вариант ЛАГ, встречается в 0,001% общей популяции населения и у 1,1–12,3% пациентов с ВПС. Более 74% пациентов с синдромом Эйзенменгера достигают возраста старше 50 лет [11]. Считается, что развитие синдрома Эйзенменгера определяется размером системно-легочного шунта и объемом легочного кровотока — при более крупных дефектах имеется более высокий риск ЛАГ. Важна локализация дефекта, например, некорригированный ДМПП приводит к развитию синдрома Эйзенменгера только в 5–10% случаев, в то время как при неоперированном ДМЖП — в 50% случаев. Среди различных форм ВПС существуют большие различия в отношении времени появления ЛГ. Так, у пациентов с ОАП или ДМЖП синдром Эйзенменгера возникает раньше, чем у пациентов с ДМПП. При более сложных пороках, таких как полный дефект предсердно-желудочковой перегородки или общий артериальный ствол, ЛАГ часто развивается в раннем детстве [32].

У пациентов с синдромом Эйзенменгера, наряду со снижением толерантности к физическим нагрузкам, характерны цианоз, компенсаторный вторичный эритроцитоз, тромбоцитопения, тромбоэмболия легочной артерии и легочные кровотечения, цереброваскулярные осложнения, инфекционный эндокардит, а на поздних стадиях заболевания — полиорганные

нарушения. Тем не менее, несмотря на длительно существующую ЛАГ, трехлетняя выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера существенно выше (85%), чем у пациентов с ЛАГ после коррекции ВПС или ИЛГ (68%), что обусловлено хорошей сократительной способностью гипертрофированного правого желудочка (ПЖ) и наличием право-левого шунта, обеспечивающего его разгрузку и поддержание адекватного СВ [9].

Хотя ЛАГ-ВПС может отмечаться у мужчин и женщин любого возраста, патология чаще встречается у женщин и увеличивается по мере увеличения как биологического возраста, так и возраста на момент закрытия дефекта [33]. Демографические особенности нивелируются при ЛАГ-ВПС после коррекции дефекта [34]. В популяционном исследовании показано, что распространенность ЛАГ у пациентов с врожденными аномалиями сердца составляет 3,2% — 100 на миллион среди взрослого населения в целом [33].

За последнее время отмечается увеличение процента пациентов, наблюдаемых в экспертных центрах. В регистре Euro Heart Survey, включавшем взрослых больных с ВПС, из 1877 больных с ДМПП или ДМЖП 28% имели ЛГ, 12% — синдром Эйзенменгера [8]. Большие ДМЖП, не склонные к спонтанному закрытию и сопровождающиеся выраженными нарушениями гемодинамики и тяжелым клиническим течением, обуславливают низкую выживаемость больных с медианой в диапазоне 5–15 лет [35, 36]. По данным Британского регистра, на основании информации 7 центров распространенность ЛАГ-ВПС составила 30,2% от всех случаев ЛАГ, что эквивалентно количеству пациентов с ИЛГ — 33,6%, и значительно выше, чем в других работах. Вероятнее всего, пациенты с ЛАГ-ВПС стали чаще направляться для динамического наблюдения в центры по проблеме ЛГ [7]. По данным Голландского регистра, ЛАГ с дефектами перегородки наблюдалась у 6,1% пациентов в среднем возрасте 38 лет, 60% составили женщины. Расчетная заболеваемость ЛАГ-ВПС составила 2,2 на миллион населения с распространенностью 15,6 на миллион, 58% из которых имели синдром Эйзенменгера. Показаны особенности распределения пациентов ЛАГ-ВПС: в результате ранней диагностики и коррекции ВПС распространенность синдрома Эйзенменгера снизилась, в то время как процент взрослых пациентов с резидуальной ЛАГ увеличился. ДМЖП был наиболее частым ВПС (42%). У 3% пациентов отмечалась ЛАГ после коррекции ВПС [37].

В целом, при ЛАГ-ВПС отмечается более медленное прогрессирование заболевания, пациенты имеют лучшую продолжительность жизни по сравнению с другими формами ЛАГ [6,34]. Выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера по сравнению со здоровыми людьми снижена, хотя индивидуальное клиническое течение может быть весьма изменчивым, и некоторые пациенты доживают до 60 лет и старше [38]. Следует отметить, что недавнее исследование различных клинических подгрупп ЛАГ-ВПС показало, что пациенты с синдромом Эйзенменгера или системно-легочными шунтами со сбросом крови слева направо имеют лучшую выживаемость по сравнению с больными с резидуальной ЛАГ или с малыми дефектами [34]. Сердце пациента с синдромом Эйзенменгера отличается наличием гипертрофии и способности разгружать ПЖ, поддерживая СВ, путем шунтирования крови через дефект [39].

В крупных исследованиях показано, что прогноз и выживаемость пациентов с ЛАГ-ВПС различаются при разделении пациентов согласно клинической классификации [40,41]. Худший прогноз имеют пациенты с малыми дефектами и пациенты с ЛАГ после коррекции порока [34]. Пациенты с посттрикуспидальными дефектами характеризуются лучшей выживаемостью по сравнению с пациентами с претрикуспидальными или сложными дефектами [38].

4. ЭТИОЛОГИЯ, МОРФОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

Формирование камер сердца и крупных сосудов происходит к концу первого триместра беременности. Основные пороки развития сердца и крупных сосудов, как нарушения органогенеза, возникают преимущественно на 3–8 неделе беременности. В 5% случаев врожденные аномалии сердца ассоциированы с хромосомными нарушениями (синдром Дауна, синдром Сотаса, синдром Патау); мутации единичных генов отмечаются в 5% случаев [42, 43].

Ключевыми патофизиологическими механизмами при ЛАГ-ВПС являются увеличение кровотока и повышение давления в легочных артериях, что приводит к повреждению эндотелия и эндотелиальной дисфункции, запуску каскада биохимических реакций и ремоделированию легочных сосудов. Повышение давления в легочных венах приводит к развитию посткапиллярной ЛГ [44–45]. Повреждение эндотелия легочных артерий может быть вызвано повышенным напряжением кислорода, легочные микроэмболии – полицитемией с повышением вязкости крови. Гистопатологические изменения легочных сосудов, сопровождающие ЛАГ-ВПС, как правило, неотличимы от изменений при ИЛГ. К ним относятся гипертрофия меди, фибротическое утолщение интимы и, при более тяжелой ЛГ, плексиформные повреждения и некротизирующий артериит. Гипотеза о механизме развития ЛГ вследствие повреждения заключается в том, что высокоскоростной поток и повышенное давление вызывают повреждение эндотелия легочных сосудов с нарушением его барьерной функции. Это приводит к активации сосудистой эластазы и матриксных металлопротеиназ и, как следствие, деградациии внеклеточного матрикса и высвобождению TGF- β 1. Последний запускает гипертрофию и пролиферацию гладкомышечных клеток и образование неоинтимы [46]. Считается, что воспаление и тромбоз происходят вследствие адгезии и активации тромбоцитов и лейкоцитов после повреждения эндотелия с вторичной активацией путей коагуляции. В целом, эндотелиальная дисфункция и, следовательно, ремоделирование сосудов легочных артерий приводит к увеличению ЛСС и дисфункции ПЖ [47]. Дисфункция эндотелия вызывает повышенную продукцию вазоконстрикторов (эндотелин-1 и тромбосан) и снижение уровня вазодилататоров (оксид азота, вазоактивный пептид и простагландин I₂). Вазоконстрикция сопровождается обширным ремоделированием легочных сосудов [48]. Уровни циркулирующего эндотелина коррелируют с тяжестью заболевания и исходами у пациентов с ЛАГ [49].

Существует гипотеза о возможности наличия ИЛГ у пациентов с тяжелой ЛАГ с малыми дефектами, которая основывается на сообщениях о наличии ИЛГ у матерей таких пациентов, а также сомнениях в том, что незначительный объем системно-легочного шунта может привести к значительной перегрузке малого круга кровообращения и эндотелиальной дисфункции [42]. По данным исследований, частота развития ЛАГ у некоторых пациентов с аналогичными ВПС различается. При скрининге генетических мутаций было обнаружено, что мутация рецептора 2 типа костного морфогенного протеина (BMPR2) наблюдалась у пациентов с ЛАГ-ВПС, хотя и значительно реже, чем при наследственных ЛАГ или ИЛГ (6% против 50% и 26%, соответственно) [43].

Классификация легочно-сосудистой болезни, ассоциированной с ВПС, противоречит сложности и физиологическим изменениям предрасполагающих поражений сердца — от классического примера нерестриктивного септального ДМЖП до сложного порока, такого как единственный желудочек. Естественное течение легочно-сосудистой болезни, связанной с системно-легочными шунтами, показывает различное действие увеличенного легочного притока крови и повышенного ДЛА.

У пациентов с увеличенным кровотоком в легочных сосудах в случае претрикуспидального порока, например, ДМПП, развитие легочно-сосудистой болезни нетипично и наступает позже, у 5–15% пациентов в четвертом десятилетии жизни. При посттрикуспидальных дефектах, например, при общем артериальном стволе, развитие легочно-сосудистой болезни типично и наступает в раннем детстве [50, 51].

Механизмы развития ЛАГ различаются при пре- и посттрикуспидальных дефектах. При нерестриктивных посттрикуспидальных дефектах (ДМЖП, ОАП и дефект аорто-легочной перегородки) высокая ЛАГ существует с рождения вследствие массивного артериовенозного сброса крови. Патологическое воздействие на легочные сосуды оказывают легочная гиперволемиа и прямая передача давления из левых камер сердца [5]. Некоторые пациенты с некорригированными нерестриктивными посттрикуспидальными дефектами доживают до взрослого возраста. При этом, как правило, у них имеются тяжелые необратимые изменения легочных сосудов с развитием синдрома Эйзенменгера. При рестриктивных посттрикуспидальных дефектах легочно-сосудистая болезнь у взрослых может носить обратимый характер, а устранение сброса крови сопровождается снижением или нормализацией ДЛА. Механизмы развития ЛАГ при сложных ВПС, включающих посттрикуспидальный сброс крови (общий артериальный ствол, полная форма атриовентрикулярного канала и др.) в качестве компонента порока, в целом соответствует таковому при простых посттрикуспидальных дефектах. При цианотичных ВПС с ЛАГ (транспозиция магистральных сосудов, функционально единственный желудочек сердца и др.) легочно-сосудистая болезнь может усугубляться за счет микроэмболий, а при транспозиции магистральных сосудов — за счет повреждающего воздействия кислорода на эндотелий легочных артерий [44].

При претрикуспидальных дефектах (ДМПП, частичная форма атриовентрикулярного канала и частичный аномальный дренаж легочных вен) патологическое воздействие на легочные сосуды оказывает исключительно гиперволемиа, в то время как фактор прямой передачи высокого давления из левых камер сердца отсутствует. ЛАГ часто развивается позднее, нередко на третьем-четвертом десятилетии жизни, однако прогрессирование ЛАГ происходит соответственно усугублению легочно-сосудистой болезни. Устранение артериовенозного сброса крови при сохранении повышенного ЛСС может не привести к значимому снижению ДЛА [23].

Темпы развития легочно-сосудистой болезни при ВПС с исходно артериовенозным сбросом определяются анатомическим вариантом и размером дефекта. В зависимости от локализации сброса между камерами сердца с низким или с высоким давлением ВПС можно разделить на пре- и посттрикуспидальные, а также сложные пороки с наличием посттрикуспидального сброса [17, 52, 53]. В зависимости от наличия и тяжести легочно-сосудистой болезни на дефектах перегородок может быть артериовенозный, двунаправленный или веноартериальный сброс (синдром Эйзенменгера).

ЛАГ при малых сопутствующих дефектах сочетается с тяжелой легочно-сосудистой болезнью при дефектах перегородок малого размера и несущественно увеличенном легочном кровотоке [17, 54]. Патогенез и клиническое течение этой формы ЛГ подобны ИЛГ.

ЛАГ может сохраняться или прогрессировать после хирургической коррекции ВПС [1–7, 10–13, 15, 16]. Это возможно при поздней радикальной или паллиативной коррекции, сохраняющихся резидуальных дефектах и необоснованном закрытии «малых/сопутствующих дефектов». Агрессивные системно-легочные анастомозы (Ватерстоуна–Кули, центральный и др.), на-

ложенные больным с исходно обедненным легочным кровотоком (тетрада Фалло и др.), при длительном функционировании также нередко приводят к легочно-сосудистой болезни. Патогенез и клиническое течение резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции ВПС подобны ИЛГ.

После операции Фонтена при циркуляции, обеспечиваемой единственной желудочковой камерой в двух последовательно замкнутых кругах кровообращения, легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен, а давление в системных венах равно ДЛА [7, 11, 12, 17]. В этих условиях даже небольшое повышение ЛСС приводит к специфическим осложнениям.

Посткапиллярная ЛГ в начале развития представляет собой пассивную передачу давления из легочных вен в легочную артерию [1–5, 11–13, 15–17]. В последующем может присоединиться реактивный прекапиллярный компонент.

Сегментарная ЛГ наблюдается в качестве компонента сложных ВПС и характеризуется поражением отдельных долей и/или сегментов легких [2, 45].

Морфологические изменения лёгочных сосудов, преимущественно в артериях мышечного типа диаметром 50–200 мкм, при ЛАГ включают гипертрофию гладкомышечных клеток, фиброзные изменения, формирование межсосудистых анастомозов замыкающего и гломусного типа в ответ на обструкцию сосудов [55, 56].

Гистологическая классификация легочно-сосудистой болезни при ВПС, предложенная Heath и Edwards, включает 6 стадий: 1 стадия – гипертрофия меди; 2 стадия – гипертрофия меди и пролиферация интимы; 3 стадия – фиброз интимы; 4 стадия – истончение стенок артерий с расширением просвета, появление плексиформных структур; 5 стадия – генерализованное истончение стенки артериол с гемосидерозом лёгких; 6 стадия – некротизирующий артериит. Изменения до 3-й стадии, включающие мускуляризацию, гипертрофию меди и субинтимальный фиброз, считаются обратимыми, а ангиоматозные, плексиформные, дилатационные повреждения и некротизирующий артериит (4-я стадия и выше) — необратимыми [57]. Ряд авторов считают, что выделять некротизирующий артериит в отдельную стадию не рационально, поскольку артериит отражает обострение ремоделирования сосудов, тяжесть клинического состояния и может сопровождать лёгочно-гипертензионные кризы [45, 58].

В связи с гетерогенностью поражений легочных сосудов, у больных с ЛГ при ВПС нередко отмечается широкий спектр морфологических изменений — от незначительной гипертрофии меди до выраженных повреждений, что, по мнению ряда авторов, может служить дополнительной причиной отказа от биопсии легких как рутинного метода определения операбельности [59, 60].

Посткапиллярная ЛГ с нарушением оттока из малого круга кровообращения (МКК) при ВПС характеризуется гипертрофией меди и фиброзом стенки мелких легочных вен, сужением их просвета, а при присоединении прекапиллярного компонента ЛГ — с вышеописанными изменениями легочных артериол [44].

Посткапиллярная ЛГ может сопровождаться расширением лимфатических сосудов, увеличением лимфатических узлов с лимфостазом, периваскулярным и перибронхиальным фиброзом [61–62]. При сегментарной ЛГ ремоделирование сосудов происходит в одном лёгком или в одной, или нескольких его долях, что может наблюдаться при атрезии легочной артерии или гемитрункус [62]. Признаки лёгочно-сосудистой болезни в виде гипертрофии меди, пролиферации интимы и плексиформных поражений обнаруживаются в лёгочных сегментах, перфузирующихся крупными системными коллатеральными при атрезии лёгочной артерии [45, 63].

5. ДИАГНОСТИКА

Диагностическое обследование пациентов с ЛГ при ВПС выполняется в соответствии с алгоритмом, применяемом при ЛГ, включает все основные методы диагностики, которые рутинно используются у всех пациентов. Современные методы визуализации и катетеризация правых отделов сердца (КПОС) играют центральную роль. Помимо точного установления типа ВПС оцениваются функциональные и гемодинамические параметры [5, 8, 12, 16]. Выявление ВПС — одна из важных задач в дифференциально-диагностическом поиске у больных с ЛГ. Сопутствующие или приобретенные заболевания могут вносить существенный вклад в развитие ЛГ, поэтому в каждом случае следует исключать смешанный генез патологии.

Наиболее частой причиной прекапиллярной ЛГ являются септальные дефекты, ОАП, аномальный дренаж легочных вен и другие, в том числе, сложные ВПС. Пациентам с подозрением на септальные дефекты или частичный аномальный дренаж легочных вен целесообразно выполнять чреспищеводную эхокардиографию (ЭхоКГ) и/или контрастное исследование в сочетании с другими методами визуализации (магнитно-резонансная томография (МРТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием) [1–4, 9, 11, 19].

Задачи ранней диагностики являются первостепенными, поскольку своевременная хирургическая или эндоваскулярная коррекция может улучшить клиническое состояние и прогноз пациентов. В рекомендациях ESC/ERS 2015 г. подчеркивается необходимость мультидисциплинарного подхода при подозрении на ЛАГ [4, 12]. Диагностический алгоритм был пересмотрен экспертами VI Всемирного симпозиума в 2018 г.: выделены этапы первичного обследования пациентов и дальнейшего специализированного дообследования отобранных пациентов в экспертном центре [3]. Учитывая сложности диагностических процедур, все пациенты с ЛГ должны быть направлены в экспертный центр. Кроме того, появилась опция быстрого направления в экспертный центр пациентов, относящихся к категории высокого риска развития ЛАГ, со средней высокой вероятностью ЛГ по данным ЭхоКГ. К этой категории относятся пациенты с ВПС, наряду с СЗСТ, портальной гипертензией и ВИЧ-инфекцией [64].

Диагностическое обследование включает сбор анамнеза, физический осмотр, легочные функциональные тесты, анализ газового состава артериальной крови, методы визуализации, в первую очередь ЭхоКГ, лабораторные исследования, включая общий анализ крови, оценку уровня сывороточного железа, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Как правило, КПОС с проведением оксиметрии требуется для принятия таких важных решений, как определение операбельности, планирование беременности, назначение ЛАГ-специфической терапии. У пациентов с синдромом Эйзенменгера инвазивная оценка гемодинамики сопряжена с риском осложнений и обычно не требуется для решения вопроса о коррекции терапии в ходе динамического наблюдения. Следует учитывать, что более высокий уровень гематокрита ассоциируется с большим повышением ЛСС [4, 12].

5.1. Базовое обследование

5.1.1. Клинические проявления

Симптомы ЛГ при ВПС неспецифичны и маскируются проявлениями порока. «Визитной карточкой» ВПС с би- и унивен-трикулярной гемодинамикой и массивным артериовенозным сбросом (ЛАГ с лево-правым сбросом, ЛГ при сложных ВПС) служат частые бронхолегочные заболевания, связанные с гиперволемией в малом круге кровообращения (МКК). Следует отметить, что симптоматика ЛГ может значительно варьировать в зависимости от фонового заболевания, в рамках которого она развивается, и сопутствующей патологии.

В дебюте заболевания пациенты предъявляют жалобы на одышку при высокой и умеренной физической нагрузке, повышенную утомляемость, слабость, головокружение [12, 19, 21, 23, 65–70]. Одышка инспираторного характера в зависимости от тяжести ВПС и ЛГ может быть выражена в различной степени — от минимальной, при значительной физической нагрузке, до выраженной, при небольших усилиях и в покое. Приступов удушья обычно не наблюдается. При прогрессировании легочно-сосудистой болезни и уменьшении артериовенозного сброса клинические признаки застойной сердечной недостаточности отступают, а частота бронхолегочных заболеваний снижается.

На более поздних стадиях болезни появляются синкопе, признаки правожелудочковой сердечной недостаточности — отеки нижних конечностей, гепатомегалия, асцит, пульсация шейных вен [12, 71]. У пациентов с длительно существующей ЛАГ могут возникать боли в области сердца неопределенного характера: давящая, ноющая, колющая, сжимающая, без четкого начала, часто провоцируемая физической нагрузкой продолжительностью от нескольких минут до суток, нитроглицерином не купируется [1, 4, 9, 23, 69]. Возможна и типичная стенокардия — интенсивные приступы сжимающих болей за грудиной с иррадиацией в левую лопатку и руку. Ишемия миокарда может быть обусловлена относительной коронарной недостаточностью вследствие низкого СВ, гипертрофии ПЖ, повышенным напряжением его стенки, системной гипоксемией, а также компрессией левой коронарной артерии аневризматически расширенным стволом ЛА [1, 4, 9, 12, 23, 72, 73].

При длительно существующей ЛГ нередко наблюдается кровохарканье, которое у пациентов без ВПС встречается в 1,5–6% случаев, а также легочные кровотечения, обусловленные разрывом патологических легочных коллатеральных артерий из большого круга кровообращения [1, 4, 9, 23, 74, 75]. У пациентов с синдромом Эйзенменгера легочные кровотечения регистрируются в 43% случаев и в 8% случаев служат причиной летального исхода [12, 76]. Источником кровотечения в 90% случаев служат измененные бронхиальные артерии, которые особенно часто выявляются у пациентов с ЛАГ на фоне ВПС. Другая причина кровохарканья — инфаркты легкого вследствие тромбоза аневризматически расширенных легочных артерий при низкой скорости кровотока [12, 23, 76].

У пациентов отмечаются симптомы сдавления дилатированными легочными артериями возвратного гортанного нерва (осиплость голоса); бронхов, ткани легких и верхней полой вены с соответствующей клиникой [76–78]. Значительное расширение ЛА может быть причиной диссекции или разрыва, что клинически сопровождается тампонадой сердца и обычно является фатальным.

Во всех подгруппах длительно существующей ЛГ при ВПС вследствие изменений правых отделов сердца могут наблюдаться аритмии [7, 12, 66, 70].

Нарастание ЛСС при отсутствии внутрисердечных коммуникаций — после радикальной коррекции ВПС или при посткапиллярной ЛГ на фоне ВПС, приводит к недостаточному наполнению системного желудочка и прогрессированию симптомов низкого СВ — одышки, сердцебиения, утомляемости, слабости и ухудшения переносимости физической нагрузки [1, 4, 9, 12, 23, 71]. На более поздних стадиях присоединяются признаки застойной правожелудочковой недостаточности — периферические отеки, увеличение печени, асцит и набухание шейных вен, а также головокружения, предобморочные состояния и обмороки вследствие системной гипотонии из-за недостаточного притока СВ при неадекватном наполнении системного желудочка и гипоксией мозга [12, 79, 80]. Обычно обмороки продолжаются 2–5 минут, иногда до 20–25 минут, и купируются самопроизвольно [23, 80, 81]. У больных с внутрисердечными коммуника-

циями (синдром Эйзенменгера и отчасти ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах) указанные симптомы менее выражены или развиваются позже [12, 19, 20, 66, 67].

При ВПС с посткапиллярной ЛГ из-за застойных явлений в легких в ночные часы может нарастать одышка, наблюдается ортопноэ и непродуктивный кашель.

После операции Фонтена при циркуляции, обеспечиваемой единственным желудочком в двух последовательно замкнутых кругах кровообращения, легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен, а давление в системных венах равно ДЛА. В таких условиях даже небольшая ЛГ обуславливает, с одной стороны, венозную гипертензию с застойной сердечной недостаточностью, гидротораксом, белководефицитной энтеропатией и пластическим бронхитом, с другой стороны — недостаточный приток крови к системному желудочку с низким СВ, развитием одышки, снижения толерантности к физической нагрузке, сердцебиений, утомляемости, слабости [12, 18, 19, 21, 26, 66, 70].

5.1.2. Физикальный осмотр

При физикальном обследовании определяются проявления как ЛГ, так и ВПС. При осмотре следует отметить конституцию больного, состояние питания; деформацию грудной клетки (сердечный горб при ВПС с массивным артериовенозным сбросом крови и др.) и позвоночника; признаки генетических синдромов и системных заболеваний; цвет кожи, наличие шрамов от хирургических вмешательств; «барабанные палочки» и часовые стекла» на руках и ногах; частоту дыхания, наличие одышки в покое; увеличение и форму живота; периферические отеки; расширение и пульсацию яремных и других вен [12, 18–19, 21, 23, 26, 69, 70, 81]. При пальпации у взрослых с астенией можно определить сердечный толчок (при нормальном расположении сердца — в левой парастеральной области) и эпигастральную пульсацию вследствие дилатации ПЖ. При правожелудочковой ХСН определяются периферические отеки, гепатомегалия, асцит.

Во время клинического обследования пациента можно предположить причину ЛГ: при выявлении симптома «барабанных палочек» или «часовых стекол» — ВПС с цианозом, интерстициальные заболевания легких или патологию печени. При синдроме Эйзенменгера наблюдаются цианоз и его системные осложнения — полицитемия, деформация дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол», нарушение осанки вследствие остеоартропатии и сколиоза, легочные и парадоксальные системные тромбозы и эмболии, кровотечения, симптомы подагры и холелитиаза, нарушение функции почек и др. [7, 12, 71, 82, 83]. При повышении ЛСС и снижении легочного кровотока у пациентов с цианотичными ВПС, би- или унивентрикулярной гемодинамикой нарастают проявления гипоксемии.

Центральный цианоз при «синих» ВПС и синдроме Эйзенменгера обусловлен десатурацией артериальной крови вследствие внутрисердечного веноартериального шунтирования, а также недостаточной оксигенацией крови при заболеваниях легких и легочных сосудов [70]. Он лучше выявляется в хорошо васкуляризованных тканях — на губах и слизистых. Периферический цианоз или акроцианоз, возникающий при нормальной сатурации артериальной крови, вызван повышенной экстракцией кислорода тканями и наблюдается при низком СВ и/или при спазме периферических сосудов [12, 70]. Он лучше заметен в тканях с замедленным кровотоком — дистальных отделах конечностей, часто холодных и липких.

Визуальное восприятие цианоза определяется абсолютным содержанием неоксигенированного гемоглобина артериальной крови, а не отношением концентраций оксигенированного и неоксигенированного гемоглобина. Поэтому при сходной са-

турации у пациентов с анемией цианоз более выражен, чем у больных с полицитемией [70].

Синдром Эйзенменгера при ОАП сопровождается дифференцированным вследствие нормальной сатурации на руках и сниженной сатурации на ногах. Этот единственный патогномичный клинический симптом позволяет с высокой вероятностью поставить диагноз при первичном обследовании, исключив предуктальную коарктацию аорты [7, 12, 71, 82–85]. Синдром Эйзенменгера при транспозиции магистральных артерий и аномалии Тауссиг-Бинга с ОАП приводит к обратному дифференцированному цианозу, когда сатурация на ногах выше, чем на руках [12].

У пациентов с тяжелой легочно-сосудистой болезнью, но сохраняющимся минимальным артериовенозным сбросом цианоз может отсутствовать в покое и возникать при физической нагрузке из-за реверсии сброса. В этом случае обычно уже имеется полицитемия [83, 84]. Диагностическая ценность аускультации зависит от сложности ВПС [1, 3, 4, 9, 13, 23, 70]. При нормально сформированном сердце и простых дефектах по мере прогрессирования ЛАГ нарастает акцент II тона над ЛА — один из основных физикальных признаков, указывающих на наличие ЛГ, за счет усиления звука закрытия легочного клапана. При выраженной трикуспидальной регургитации определяется систолический шум над мечевидным отростком из-за дилатации фиброзного кольца и высокого давления в ПЖ. Диастолический шум недостаточности клапана ЛА — шум Грэхема-Стилла — выслушивается во II–III межреберье слева от грудины сразу после II тона. Тихий, «дующий», убывающий, без проведения в отличие от шума аортальной недостаточности, он возникает при дилатации легочного кольца и высоком ДЛА. Следует отметить, что у пациентов с синдромом Эйзенменгера может отсутствовать шум шунта, поскольку при формировании высокой ЛГ градиент давления в области дефекта отсутствует или минимален.

При прогрессировании легочно-сосудистой болезни у пациентов с посттрикуспидальными дефектами ослабевает и может практически исчезнуть систолический шум сброса и расщепление II тона сердца, которые отражают соответственно градиент давления между левыми и правыми камерами сердца и задержку закрытия легочного клапана по сравнению с аортальным при легочной гиперволемии [12, 44]. Систолический щелчок отражает выброс крови в расширенную ЛА в систолу; III и IV тоны сердца отражают дисфункцию ПЖ. Выделить признаки ЛГ из аускультативных данных сложных ВПС (при аномалиях отхождения, расположения или атрезии магистральных артерий, единственном желудочке сердца и др.) достаточно сложно.

Аускультация легких у больных с прекапиллярной ЛГ обычно не выявляет изменений, часто выслушивается жесткое дыхание, у больных с посткапиллярной ЛГ — мелкопузырчатые хрипы [1, 5, 9, 12, 23].

При развитии правожелудочковой ХСН у пациентов отмечаются набухание и пульсация шейных вен, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. При этом у пациентов с ЛАГ аускультация легких может быть не изменена, тогда как для пациентов с посткапиллярной ЛГ и выраженной одышкой характерно появление мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах легких в сочетании с положением ортопноэ. Важную информацию при осмотре больного может принести пульсоксиметрия. Для пациентов с ИЛГ показатели сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии находятся в пределах нормы, тогда как обнаружение десатурации в покое и при нагрузке позволяет заподозрить патологию легких или ВПС с артериовенозным шунтированием крови. Пульсоксиметрию у пациентов с ЛГ при ВПС необходимо проводить отдельно на руках и ногах в состоянии покоя и физической нагрузки [7, 19–21, 66, 67] (табл. 5.1.).

Гипертонический криз по малому кругу кровообращения — это внезапное повышение ЛСС и ДЛА, как правило, обусловленное различными провоцирующими факторами — физической нагрузкой, стрессом, гиповолемией и др. Снижение легочного кровотока и СВ, нарастание гипоксемии, гипоперфузия и гипоксия тканей могут привести к потере сознания. Криз может длиться несколько часов и суток, купироваться самостоятельно, после лечения или привести к летальному исходу [4, 12, 23, 19–21, 66, 67].

При развитии криза по МКК у пациента с внутрисердечными коммуникациями на них появляется или усиливается веноартериальный сброс, что может предотвратить недостаточную преднагрузку системного желудочка, системную гипотензию и критическое ухудшение состояния за счет нарастания гипоксемии. Наличие резерва увеличения веноартериального сброса обеспечивает большую продолжительность жизни пациентов с синдромом Эйзенменгера по сравнению с резидуальной ЛАГ [34].

5.1.3. Анамнестические сведения

Анамнез заболевания должен включать детальные сведения о ВПС, хирургических/ эндоваскулярных операциях и их результатах; анализ протоколов обследования; сведений о медикаментозной терапии и сопутствующих заболеваниях (табл. 5.1.) [3, 7, 12]. У пациентов с ВПС при массивном артериовенозном сбросе необходимо уточнить динамику частоты и тяжести бронхолегочных заболеваний, у больных с синдромом Эйзенменгера и цианотичными ВПС — сроки появления гипоксемии и ее осложнений. Необходимо оценить или исключить вклад других, помимо ВПС, причин ЛГ: наследуемой ЛАГ, заболеваний соединительной ткани, портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, приема лекарственных средств и токсинов, пребывания в высокогорье, заболеваний легких, венозных тромбозов, повышенной склонности к тромбообразованию и др. [7, 19–21, 66, 67].

Таблица 5.1. Рекомендации по первичной диагностике у больных с ЛГ и ВПС
Table 5.1. Recommendations for Primary Diagnosis in Patients with PH and CHD

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется проводить сбор жалоб, полных сведений медицинского и семейного анамнеза у всех пациентов с подозрением на ЛГ при ВПС [1, 2, 4].	I	C
Рекомендуется проводить физикальный осмотр с определением формы грудной клетки и пальпацией области сердца всех пациентов с подозрением на наличие ЛГ [1, 2, 4].	I	C
Рекомендуется выполнить аускультацию сердца и легких у всех пациентов с подозрением на наличие ЛГ [1, 2, 4].	I	C
Рекомендуется проводить пульсоксиметрию на руках и ногах в покое и при физической нагрузке пациентам с ЛАГ при ВПС для оценки направления системно-легочного шунта [1, 2, 4].	I	C

5.2. Инструментальные методы обследования

5.2.1. Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) является обязательным методом диагностики при подозрении на наличие ЛГ: выявляются признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия (ПП) (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо (табл. 5.2.1.) [86, 87].

Чувствительность ЭКГ при ЛАГ составляет 55%, специфичность — 70%, поэтому метод не может рассматриваться для скрининга ЛАГ. У пациентов с ЛГ иногда выявляется неизменная ЭКГ [1, 4, 23, 81]. Часто развиваются наджелудочковые нарушения ритма, частота развития фибрилляции предсердий в течение 5 лет наблюдения составляет 25% [4, 23, 88]. Аритмия приводит к снижению СВ, усугубляя гемодинамические нарушения. У пациентов с жалобами на сердцебиения, перебои в работе сердца необходимо проведение суточного ЭКГ-мониторирования.

5.2.2. Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенография органов грудной клетки — базовое исследование, с которого обычно начинается обследование пациентов с ВПС и ЛГ: рентгенография и рентгеноскопия позволяют выявить врожденные и приобретенные пороки сердца; определить косвенные признаки изменений легочного кровотока, интерстициальные заболевания легких (группа 3), венозный застой в легких при патологии левых отделов сердца (группа 2) (табл. 5.2.1.).

Дополнительную информацию можно получить с помощью компьютерной томографии (КТ) и МРТ [1, 2, 4, 19, 23, 81]. Основными рентгенологическими признаками прекапиллярной ЛГ при нормально сформированном сердце являются выбухание и удлинение по протяженности ствола ЛА, выявляемые по размерам II дуга по левому контуру сердца в прямой и первой косой проекциях; расширение тени корней легких за счет увеличения диаметра сосудов с сохранением структуры тени; обогащение и усиление легочного рисунка, а при выраженной ЛГ — его обеднение на периферии легочных полей (симптом «ампутации»); изменение основных коэффициентов и индексов, отражающих ЛГ (высота легочного сегмента > 4 мм у взрослых, диаметр нисходящей ветви правой легочной артерии > 15 мм у взрослых, индекс Люпи > 30%, коэффициент Мура $\geq 30\%$ и др.), расширение контуров ПП и ПЖ [52, 65, 89–93]. Коэффициент Мура — отношение ширины ствола ЛА к половине внутреннего диаметра

грудной клетки, индекс Люпи — отношение суммы поперечных расстояний от срединной линии до первого деления правой и левой легочных артерий к диаметру грудной клетки на уровне диафрагмы. Оба показателя в норме не превышают 30% [94]. Кардиоторакальный индекс является диагностическим и прогностическим показателем размеров сердца. Показатель сильно коррелирует с ФК у взрослых пациентов с ЛАГ-ВПС, позволяет выявить пациентов с повышенным риском летальности в средне- и долгосрочной перспективе [95]. У пациентов с тяжелой ЛГ обнаруживается плевральный выпот. Неизменная рентгенологическая картина не исключает наличие ЛГ [4, 5, 89].

При малых/сопутствующих дефектах или резидуальной ЛГ признаков изменений легочного кровотока не выявляется или последний усилен незначительно, как при ИЛГ. У пациентов со сложными ВПС и стенозом ЛА в качестве компонента ВПС (двойное отхождение и транспозиция магистральных сосудов, функционально единственный желудочек, др.) легочный рисунок может быть нормальным, а ширина сердечной тени — небольшой. При ВПС с обедненным легочным кровотоком (тетрада Фалло, др.) возможно усиление легочного рисунка при ОАП, аорто-легочных коллатералей и системно-легочных анастомозов [89, 96].

При сложных ВПС с сегментарной ЛГ (атрезия и стенозы ветвей ЛА, большие аорто-легочные коллатеральные артерии и др.) легочный рисунок в различных отделах легких может быть нормальным, обедненным или усиленным, а лучшая его визуализация достигается при КТ. Асимметричное усиление легочного рисунка может наблюдаться при наличии системно-легочных артериальных анастомозов.

Рентгенография в большинстве случаев позволяет исключить посткапиллярную ЛГ и определить ее тяжесть. Венозный компонент определяет усиление легочного рисунка при изолированной посткапиллярной ЛГ: понижение прозрачности легких, линии Керли, силуэт «летучей мыши» или «бабочки» [4, 97]. Формирование комбинированной посткапиллярной ЛГ сопровождается присоединением вышеописанных признаков прекапиллярного компонента, дополнительную информацию дает расчет отношений диаметров сегментарных и субсегментарных вен к диаметру соответствующих артерий и бронхов. Начальные признаки венозного полнокровия легких позволяет выявить КТ-ангиография.

Таблица 5.2.1. Рекомендации по инструментальной диагностике
Table 5.2.1. Recommendations for instrumental diagnostics

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение электрокардиографии всем больным ЛГ с подозрением на наличие ВПС при первичной диагностике и на визитах наблюдения [1, 3, 4, 17, 19, 86].	I	C
Рекомендуется проведение суточного ЭКГ-мониторирования пациентам с жалобами на сердцебиения, перебои в работе сердца [1–5].	I	C
Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки всем больным ЛГ с подозрением на наличие ВПС при первичной диагностике и на визитах наблюдения [1–4, 17].	I	C
Рекомендуется оценивать вероятность ЛГ по данным трансторакальной ЭхоКГ у всех больных с подозрением на ЛГ на основании определения скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных факторов риска [1–4, 19].	I	C
При высокой и средней вероятности наличия ЛГ больным с подозрением на ВПС рекомендуется дообследование для подтверждения диагноза, включая катетеризацию правых отделов сердца [1–4, 19].	IIa	B
Рекомендуется проведение чреспищеводной эхокардиографии пациентам с ЛГ при подозрении на шунтирование крови для уточнения размера, локализации, объема и направления шунта [1–4, 17, 19].	IIa	B

Для правильной интерпретации рентгенологических снимков необходимо учитывать возраст больного, анатомию и гемодинамику ВПС, патологию костного скелета, технические аспекты — правильность укладки и позиционирования, выбор физико-технических условий и др. [17, 89]. При выполнении снимков в положении лежа затруднена визуализация элементов легочного рисунка и оценка камер сердца. При ВПС описаны характерные конфигурации сердечной тени: «яйцо, лежащее на боку» при транспозиции магистральных артерий, «деревянный башмачок» при тетраде Фалло, «снежная баба» при супракардиальной форме тотального аномального дренажа легочных вен [52, 89, 98]. При аномальном дренаже легочных вен может быть расширена тень верхней поллой и появляться тень вертикальной вены. При синдроме «ятагана» («турецкой сабли») на рентгенограмме вдоль правой границы сердца визуализируется характерная саблевидная тень правых легочных вен, впадающих в нижнюю полую вену [14, 98–100]. Подтвердить диагноз помогает КТ-ангиография.

5.2.3. Эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ — наиболее доступный неинвазивный диагностический метод первой линии, который обеспечивает детальную информацию о причинах и тяжести ЛГ: позволяет оценить уровень ДЛА, исключить ВПС, поражения клапанного аппарата, патологию миокарда [1, 2, 9, 100–102]. У пациентов с ЛГ выявляются дилатация ПП и ПЖ, гипертрофия стенки ПЖ, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки со смещением в систолу в сторону ПЖ.

Проведение ЭхоКГ рекомендуется всем больным с подозрением на наличие ЛГ, в группах скрининга ЛАГ. Критерии вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных признаков ЛГ представлены в таблицах 5.2.2., 5.2.3. [1, 4, 9]. Для верификации диагноза и выбора тактики лечения необходимо проведение КПОС.

Таблица 5.2.2. Вероятность ЛГ по данным трансторакальной эхокардиографии [1, 4]
Table 5.2.2. Probability of PH according to transthoracic echocardiography [1, 4]

Скорость трикуспидальной регургитации, м/сек	Наличие дополнительных ЭхоКГ-признаков *	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
≤ 2,8 или не измеряется	нет	низкая
≤ 2,8 или не измеряется	да	средняя
2,9–3,4	нет	средняя
2,9–3,4	да	высокая
>3,4	не требуется	высокая

Примечание (Note): * — не менее 2-х из разных категорий — A/B/C (at least 2 from different categories — A/B/C)

Таблица 5.2.3. Дополнительные ЭхоКГ-признаки легочной гипертензии у взрослых [1, 4]
Table 5.2.3. Additional echocardiographic signs of pulmonary hypertension in adults [1, 4]

А: правый желудочек	В: легочная артерия	С: нижняя полая вена и правое предсердие
Соотношение базальных диаметров ПЖ/ЛЖ > 1,0	Время ускорения (АТ) потока в выходном тракте ПЖ < 105 мс или среднесистолическая зазубрина (notching)	Диаметр НПВ > 2,1 см с коллабированием при форсированном вдохе (< 50%) (< 20% при спокойном вдохе)
Парадоксальное движение МЖП; индекс эксцентричности ЛЖ > 1,1 в систолу и/или диастолу) Уплотнение МЖП (индекс эксцентричности ЛЖ > 1,1 в систолу и/или диастолу)	Скорость ранней диастолической регургитации на ЛК > 2,2 м/с	Площадь ПП в конце систолы > 18 см ²
—	Диаметр ЛА > 25 мм	—

Примечание (Note): ЛА — легочная артерия (LA — pulmonary artery); ЛЖ — левый желудочек (LV — left ventricle); ЛК — легочный клапан (LV — pulmonary valve); МЖП — межжелудочковая перегородка (IVS — interventricular septum); ПЖ — правый желудочек (RV — right ventricle); ПП — правое предсердие (RA — right atrium); НПВ — нижняя полая вена (IVC — inferior vena cava)

Таблица 5.2.4. ЭхоКГ-критерии диастолической дисфункции системного морфологически ЛЖ у взрослых с бивентрикулярной гемодинамикой [19]
Table 5.2.4. Echo criteria for diastolic dysfunction of the systemic morphological LV in adults with biventricular hemodynamics [19]

Показатели	Норма	I степень	II степень	III степень
Релаксация ЛЖ	норма	нарушена	нарушена	нарушена
Давление в левом предсердии	норма	норма	повышено	повышено
Е/А на митральном клапане	≥ 0,8	≤ 0,8	0,8–2,0	> 2,0
Среднее Е/Е'	< 10	< 10	10–14	> 14
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м/с	< 2,8	< 2,8	> 2,8	> 2,8
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²	норма	норма или повышено	повышено	повышено

Согласно современным представлениям основными ЭхоКГ-параметрами оценки при различных формах ЛАГ являются расчетное систолическое, диастолическое и среднее ДЛА, соотношение размеров правого и левого желудочков сердца, индекс эксцентричности ЛЖ, систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), скорость систолического смещения кольца трикуспидального клапана (S') и СПП [7–9, 13, 16, 100]. М-режим, двухмерная и трехмерная (3D) ЭхоКГ используются для визуализации, в то время как тканевая доплерография и серошкальная оценка деформации миокарда, в частности продольной деформации и ее скорости, становятся неотъемлемой составляющей функциональной оценки [103].

Размеры, форму, объемы и ФВ желудочков можно оценить при трансторакальной ЭхоКГ, при этом для оценки объемов ПЖ и ФВ необходимы 3D-ЭхоКГ и специальное программное обеспечение. Признаки объемной перегрузки желудочков в виде увеличения КДО и ударного объема обнаруживаются в случае шунтирования крови или при наличии клапанных регургитаций. М-режим позволяет оценить систолическую экскурсию кольца трикуспидального и митрального клапанов, особенно при динамическом наблюдении. 3D-ЭхоКГ позволяет оценить размер и форму септального дефекта, его взаимосвязь с другими структурами сердца [100, 104].

Систолическое ДЛА при отсутствии обструкции на путях оттока из правого желудочка оценивается по систолическому давлению в ПЖ, рассчитанному по скорости трикуспидальной регургитации (градиенту систолического давления между ПЖ и ПП согласно уравнению Бернулли) с учетом расчетной величины давления в ПП [1, 9, 105, 106]. У взрослых с пиковой скоростью трикуспидальной регургитации $\leq 2,8$ м/сек, вероятность ЛГ низкая; при 2,9–3,4 м/сек — умеренная, а при величине $> 3,4$ м/сек — высокая (табл. 5.2.2.). Нормальное систолическое ДЛА по данным ЭхоКГ у взрослых составляет < 40 мм рт. ст. [4].

Скорость и степень трикуспидальной регургитации — два невязанных параметра: при небольшой регургитации может наблюдаться высокая ЛГ; иногда у пациентов с доказанной ЛГ трикуспидальная регургитация отсутствует [20, 100, 107]. Получение адекватного спектра потока трикуспидальной регургитации может быть затруднено из-за смещения трикуспидального клапана в систолу; если струя регургитации эксцентрична, когда условие отклонения доплеровского луча от направления потока регургитации менее 20° может не соблюдаться. В этих случаях возможна недооценка систолического ДЛА [4, 6, 17].

Среднее ДЛА может быть рассчитано по потоку трикуспидальной регургитации [4]. Среднее и диастолическое ДЛА обычно оценивают по регургитации на легочном клапане [1, 17, 100]. При расчете срдЛА учитывается пиковая скорость регургитации, при расчете диастолического ДЛА — скорость потока в конце диастолы. Ввиду низких скоростей регургитации обязательно учитывать давление в ПП. При тяжелой регургитации 3–4 степени точность методик снижается; у ряда больных с ЛГ может отсутствовать легочная регургитация [17].

При повышении давления в ПЖ наблюдается парадоксальное движение межжелудочковой перегородки с отклонением в систолу в сторону ЛЖ, а последний приобретает D-образную форму при исследовании по короткой оси сердца [100, 108–110]. Вследствие межжелудочкового взаимодействия степень компрессии ЛЖ косвенно характеризует степень повышения давления в ПЖ. Так, если индекс эксцентричности ЛЖ в конце систолы $< 1,1$, то систолическое давление в ПЖ нормальное или слегка повышено; при 1,1–1,29 — повышено умеренно; при $\geq 1,3$ — значительно повышено [100, 108]. Снизить информативность методики может нарушение внутрижелудочковой проводимости (блокада ножек пучка Гиса).

Важнейшим этапом ЭхоКГ-исследования больного с ЛГ является оценка сократительной способности ПЖ. Показатель TAPSE отражает укорочение продольных волокон свободной стенки ПЖ во время систолы, оценивается как максимальное смещение в систолу фиброзного кольца трикуспидального клапана в апикальной позиции четырехкамерной проекции в М-режиме. TAPSE легко определяется и воспроизводится, однако зависит от угла сканирования и волюмической нагрузки, может быть псевдонормальной при ВПС с лево-правым сбросом или при выраженной трикуспидальной регургитации [108]. У взрослых TAPSE < 17 мм свидетельствует о систолической дисфункции ПЖ [108].

Пиковая скорость систолического смещения кольца трикуспидального клапана (S') отражает сократительную способность ПЖ и оценивается при помощи тканевой доплерографии. S' трикуспидального клапана коррелирует с фракцией изменения площади (FAC) ПЖ и TAPSE и отрицательно — со срдЛА и степенью регургитации на легочном клапане [100]. S' зависит от объемной нагрузки и частоты сердечных сокращений. Нижний предел нормального значения S' для взрослых — 9 см/с (для пациентов старше 60 лет — 8 см/с) [107, 111]. $S' < 9$ см/с соответствует фракции выброса ПЖ $< 40\%$ [17, 112].

ЭхоКГ-картина при резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции простых ВПС и ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах идентична таковой при ИЛГ. Сохраняющаяся или прогрессирующая дилатация ПП у пациентов с ЛАГ после радикальной коррекции простых ВПС и ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах является интегральным показателем дисфункции ПЖ и трикуспидального клапана [2, 9, 100]. У взрослых при ЛАГ низкого риска СПП < 18 см², умеренного риска — 18–26 см², высокого риска > 26 см² [1, 2, 4, 17, 100]. Информативность диаметра ЛА, как критерия степени тяжести ЛАГ после радикальной коррекции простых ВПС, низкая [2, 113, 114].

У пациентов с простыми дефектами с лево-правым сбросом и синдромом Эйзенменгера помимо вышеописанных показателей необходимо оценить морфологию и размер дефекта, направление сброса крови и градиент систолического давления на дефекте [100, 114, 115].

Тип посттрикуспидальных дефектов определяется отношением размера дефекта к диаметру аорты — аортального клапана при ДМЖП и соответствующих отделов аорты при дефекте аорто-легочной перегородки и ОАП. В случае сопоставимых размеров дефекта и аорты первый определяется как нерестриктивный, без ограничения патологического сброса крови из артериальных камер сердца, или рестриктивный — при меньших размерах, хотя бы 1/3 диаметра по сравнению с аортой. При рестриктивных посттрикуспидальных дефектах величина артериовенозного сброса зависит от величины дефекта и соотношения ЛСС и периферического сосудистого сопротивления [100, 114, 116]. В этом случае градиент систолического давления на дефекте обратно коррелирует с величиной систолического давления в правом желудочке и ЛА. При нерестриктивных посттрикуспидальных дефектах ЛГ всегда выражена с рождения и вызвана прямой передачей давления из системного желудочка, а величина артериовенозного сброса зависит от соотношения ЛСС и периферического сосудистого сопротивления [2, 100, 116]. У пациентов с синдромом Эйзенменгера может визуализироваться право-левый или перекрестный сброс. Наличие однонаправленного сброса крови в систолу через ДМЖП или ОАП позволяет определить пиковый систолический градиент давления между желудочками или магистральными сосудами, что может быть использовано для расчета СДЛА. Для расчета последнего в случае артериовенозного шунта (слева направо) из системного систолического давления (определяется неинвазивно) вычитают соответствующий градиент давления, а при наличии веноартериального (справа налево) —

прибавляют. Отсутствие сброса через дефект или его двунаправленный (перекрестный) характер свидетельствует о примерном равенстве системного артериального давления и СДЛА (при отсутствии обструкции на путях оттока из ПЖ в случае ДМЖП). При претрикуспидальных дефектах понятие рестриктивности четко не определено.

У больных с наличием ЛГ визуализация низкоскоростного двунаправленного сброса на дефектах, и особенно на ОАП и дефекте аорто-легочной перегородки, при ЭхоКГ может быть затруднена [101, 103, 107, 112]. Пре- или посттрикуспидальная локализация дефекта в известной мере влияет на адаптацию ПЖ к ЛГ [114]. У пациентов с претрикуспидальными дефектами высокая ЛГ формируется достаточно поздно, после длительной объемной перегрузки и периода относительной компенсации. При этом развитие высокой ЛГ часто сопровождается значительной дилатацией правых отделов сердца и дисфункцией ПЖ, подобно ИЛГ.

ЛГ у всех больных с нерестриктивными посттрикуспидальными дефектами развивается с рождения и обычно сопровождается относительно хорошей адаптацией ПЖ с выраженной гипертрофией, незначительной дилатацией и сохранной систолической функцией [115].

Информативность индекса эксцентricности ЛЖ в качестве критерия тяжести ЛГ у пациентов с большим ДМЖП невелика [109, 114]. TAPSE зависит от объемной перегрузки и при лево-правом сбросе может быть псевдонормальной [113, 114]. При этом различия в ремоделировании и адаптации ПЖ к высокой ЛГ у больных с пре- и посттрикуспидальными дефектами могут успешно выявляться с помощью методики speckle-tracking. Для идентификации и прогнозирования систолической дисфункции ПЖ, глобальная продольная деформация менее чем 20% имеет большую чувствительность по сравнению с рутинно применяемыми методиками [117].

У пациентов со сложными ВПС с би- и унивентрикулярной гемодинамикой важно исключить наличие стеноза ЛА – клапанного, подклапанного или надклапанного, врожденного или созданного хирургическим суживанием ЛА в качестве компонента порока [100, 114, 118].

У больных с бивентрикулярной гемодинамикой и стенозом ЛА по скорости регургитации на венозном атриовентрикулярном клапане можно рассчитать систолическое давление в венозном желудочке, для примерной оценки систолического давления в системе МКК градиент систолического давления на пути оттока в ЛА следует вычесть из расчетного давления в венозном желудочке [100, 113, 114].

Изолированный стеноз легочного клапана не препятствует оценке диастолического ДЛА по скорости регургитации на легочном клапане, однако при наличии подклапанного, надклапанного, например, после суживания ЛА, или многоуровневого стеноза ЛА, измерение диастолического ДЛА неинформативно [100].

При полном отсутствии антеградного кровотока через легочный клапан, как в случае атрезии ЛА, после операции Фонтена или двунаправленного кавопульмонального анастомоза с перевязкой ЛА, скорость регургитации на венозном атриовентрикулярном клапане не отражает ДЛА [114, 118].

Большие по диаметру системно-легочные анастомозы – центральный, Ватерстоуна-Кули и др., наложенные пациентам с исходно обедненным легочным кровотоком (тетрада Фалло и др.), при длительном функционировании могут приводить к высокой ЛГ с отсутствием градиента на анастомозе [2, 21, 65].

При наличии в качестве компонента сложного ВПС атриовентрикулярной и/или вентрикулоартериальной дискордантности с отхождением ЛА от морфологически ЛЖ (транспозиция магистральных сосудов, скорректированная транспозиция магистральных сосудов и др.) для оценки расчетного ДЛА должна

применяться скорость регургитации на венозном морфологически митральном клапане [100, 114]. Морфологически ЛЖ и митральный клапан, приспособленные к функционированию в условиях системного давления, лучше адаптируются к высокой ЛГ чем морфологически ПЖ и трикуспидальный клапан; дилатация и дисфункция венозного морфологически ЛЖ и венозного митрального клапана могут не наблюдаться длительное время [65, 107, 114]. Применение индекса эксцентricности ЛЖ и соотношения базальных диаметров желудочков сердца в данном случае неинформативно.

Оценка ЛГ при двойном отхождении магистральных артерий с нерестриктивным подаортальным ДМЖП аналогична таковой при изолированном ДМЖП; стеноз ЛА в качестве компонента порока может предохранить от развития ЛГ [2, 100]. Оценка ЛГ при двойном отхождении магистральных артерий с подлегочным ДМЖП осуществляется как при транспозиции магистральных артерий. У пациентов с общим артериальным стволом и ДМЖП, за исключением редких случаев стеноза легочной (ых) артерии в месте отхождения, ЛГ у всех больных имеется с рождения, а ЭхоКГ-картина подобна таковой при нерестриктивных посттрикуспидальных дефектах [2, 100].

Посткапиллярная ЛГ развивается при врожденных аномалиях левых отделов сердца (стеноз легочных вен, трехпредсердное сердце, врожденные пороки митрального и аортального клапанов, патология дуги аорты) и дисфункции системного желудочка [9, 100, 114, 118]. Причиной систолической и/или диастолической дисфункции системного желудочка может быть его относительная гипоплазия, фиброэластоз эндокарда, выраженная гипертрофия, длительное функционирование морфологически ПЖ в несвойственной ему системной циркуляции и вторичное нарушение функции при различных ВПС при врожденной патологии коронарных артерий и др. Частота дисфункции системного желудочка у больных с ВПС возрастает с возрастом и иногда может быть связана с перенесенными кардиохирургическими операциями [100].

Систолическая дисфункция системного желудочка – одна из причин посткапиллярной ЛГ. Фракция выброса и/или фракция укорочения системного желудочка при оценке методами Тейхольца и Симпсона имеют ограничения при неэллипсоидной геометрии системного желудочка, гиповолемии, тяжелой митральной регургитации и др.

Выявление диастолической дисфункции системного желудочка может представлять определенные трудности. ЭхоКГ-критерии диастолической дисфункции морфологически ЛЖ у взрослых пациентов с бивентрикулярной гемодинамикой приведены в таблице 5.2.4. [19].

Дифференциальная ЭхоКГ-диагностика прекапиллярной и посткапиллярной ЛГ базируется на анатомических и функциональных изменениях. В пользу посткапиллярной ЛГ свидетельствуют увеличение размера левого предсердия, отклонение межпредсердной перегородки вправо, Е/А митрального клапана < 1; снижение скорости движения миокарда ЛЖ на уровне фиброзного кольца в раннюю диастолу в режиме тканевой доплерографии (e') и отношение раннедиастолических скоростей трансмитрального потока к движению миокарда на уровне латеральной части фиброзного кольца митрального клапана > 10 [100, 110]. E/e'lat > 13 свидетельствует о том, что ЛГ связана с дисфункцией ЛЖ [110].

У пациентов с некорригированным функционально единственным желудочком сердца без стеноза ЛА скорость регургитации на атриовентрикулярных клапанах отражает систолическое давление в системном желудочке и ЛА, при стенозе ЛА – только в системном желудочке [100, 114]. Подлегочный стеноз у больных с двуприоточным левым желудочком и атрезией

Таблица 5.2.5. Рекомендации по методам визуализации и инвазивной диагностике
Table 5.2.5. Recommendations for imaging techniques and invasive diagnostics

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии сердца и магистральных сосудов для оценки структурно-функциональных изменений, соотношения Qp/Qs всем пациентам ЛГ с подозрением на ВПС [1, 2, 4, 9, 11, 19].	I	C
Рекомендуется проведение КТ-ангиографии грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием пациентам с ВПС при подозрении на ЛГ [1, 2, 4, 9, 11].	II a	C
При низком/промежуточном риске коронарного атеросклероза с диагностической целью МСКТ-коронарография рекомендуется в качестве альтернативы коронарной ангиографии [1, 2, 4].	II a	C
Проведение катетеризации правых отделов сердца рекомендуется пациентам с ВПС для подтверждения диагноза ЛГ, определения степени тяжести заболевания, решения вопроса операбельности, оценки эффективности лечения [1, 2, 4, 11, 19].	I	C
Катетеризация правых и левых отделов сердца рекомендуется при ВПС с посткапиллярной ЛГ и сложных ВПС с ЛГ [1, 4, 19].	I	C
Рекомендуется проведение коронарной ангиографии больным с ЛГ при ВПС в плане предоперационной подготовки при наличии стенокардии или факторов риска ИБС, при подозрении на компрессию ствола левой коронарной артерии [1, 2, 4, 9, 19].	I	B
Проведение теста на вазореактивность для установления операбельности взрослых пациентов с ЛАГ при ВПС не рекомендуется [4, 19].	III	C

трикуспидального клапана с дискордантным вентрикуло-артериальным соотношением может быть обусловлен рестриктивным ДМЖП [112].

После операции Фонтена при циркуляции, обеспечиваемой единственной желудочковой камерой в двух последовательно замкнутых кругах кровообращения, легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен: оценка ДЛА при ЭхоКГ не представляется возможной [114, 115, 118]. При наличии фенестрации между путями оттока крови в ЛА и артериальным предсердием возможно косвенно судить о ДЛА: при отсутствии причин посткапиллярной ЛГ скорость кровотока на фенестрации > 1,8 м/с указывает на посткапиллярную ЛГ [100].

При ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой посткапиллярная ЛГ может быть обусловлена как анатомическими компонентами порока (рестриктивное межпредсердное сообщение при атрезии или стенозе артериального атриовентрикулярного клапана), так и нарушением функции единственного желудочка сердца и атриовентрикулярных клапанов [114, 115]. Тщательная оценка систолической/диастолической функции единственного желудочка и атриовентрикулярных клапанов необходима для исключения посткапиллярной ЛГ после операции Фонтена.

Возможности ЭхоКГ в диагностике сегментарной ЛГ ограничены. Возможно заподозрить наличие системно-легочных коллатералей, предпринимаются попытки косвенно судить о тяжести легочно-сосудистой болезни в кровоснабжаемых коллатеральными сегментах легких путем измерения скорости кровотока в устье коллатерали: скорость > 4 м/с может свидетельствовать о стенозе коллатерали, как защитного механизма от ЛГ, или высокой гиперволемической ЛГ [100].

Передовые ультразвуковые методы, включая тканевую доплерографию, speckle-tracking и 3D-ЭхоКГ, являются важным диагностическим инструментом в клинической практике. Несмотря на сложную анатомию правого сердца, эти методы предлагают потенциал для независимой геометрической количественной оценки как глобальной, так и локальной функции ПЖ [2, 19, 115]. Проведение чреспищеводной и/или

контрастной ЭхоКГ в сочетании с другими методами визуализации (МРТ, МСКТ с контрастированием) значительно улучшает диагностические возможности. При чреспищеводном доступе высокочастотный датчик расположен близко к сердцу, в связи с чем визуализируются мелкие детали: возможно выявить аномальный дренаж легочных вен или ОАП [118]. 3D-чреспищеводная ЭхоКГ в основном используется во время хирургических и эндоваскулярных вмешательств при ВПС, рекомендуется при решении вопроса о закрытии септальных дефектов, измерении дефектов и для оценки функции клапанов сердца [119].

5.2.4. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография при ЛГ показана для оценки структурных и функциональных изменений сердца и легочных сосудов. Метод позволяет точно выявлять и количественно оценивать выраженность внутрисердечного шунтирования крови, перегрузки правых отделов сердца; получить трехмерные анатомические реконструкции, уступая МСКТ в пространственном разрешении; проводить объемные измерения, оценку сосудов и фиброзных изменений миокарда [120–122]. МРТ является «золотым» стандартом в определении объемов полостей сердца, сократимости ПЖ и структуры миокарда, дополняет ЭхоКГ, когда не представляется возможным получить детальную информацию или получены пограничные или неопределенные данные (табл. 5.2.5.). Отсутствие излучения делает МРТ полезным инструментом при необходимости повторных исследований. МРТ позволяет рассчитать соотношение системного и легочного кровотока в дополнение к КПОС.

С помощью МРТ можно оценить морфологию и функцию желудочков сердца — массу, напряжение и скорость деформации миокарда, миокардиальный фиброз, индексы систолического, диастолического и ударного объемов, фракцию выброса, кривизну межжелудочковой перегородки, внутрижелудочковую и межжелудочковую дисинхронию; легочный и системный кровотоки, объем шунта при ВПС, характеристики сосудистой стенки — эластичность и растяжимость, сопряжение ПЖ и ЛА [120–122].

Таблица 5.2.6. Преимущества ЭхоКГ и МРТ сердца у пациентов с ЛГ при ВПС

Table 5.2.6. Benefits of echocardiography and cardiac MRI in PH patients with congenital heart disease

Преимущества ЭхоКГ	Преимущества МРТ сердца
Оценке градиентов и уровня ДЛА	Дополнительный метод в случае неоднозначных или пограничных данных ЭхоКГ, например, при оценке объемов и фракции выброса ЛЖ, что может иметь решающее значение в тактике лечения взрослых пациентов, в оценке объема перегрузки и клапанных регургитаций
Выявление небольших, высокоемобильных структур, таких как вегетации	Количественная оценка объемов и фракции выброса ПЖ [тетрада Фалло, единственный желудочек]; обструкции выносящего тракта ПЖ; легочной регургитации. Оценка легочных артерий (стенозы, аневризмы) и аорты (аневризмы, расслоение, коарктация); системных и легочных вен (аномальный дренаж, обструкции и т. д.). Оценка массы миокарда (ЛЖ и ПЖ); выявление и количественная оценка фиброза миокарда/ рубца (исследование с гадолинием в отсроченную фазу); характеристика ткани (фиброз, жир, железо и т.д.).

Таблица 5.2.7. Показания к проведению МРТ у пациентов с ВПС и ЛГ [2]

Table 5.2.7. Indications for MRI in patients with CHD and PH [2]

Количественная оценка объемов ПЖ, фракции выброса (в т.ч. при единственном желудочке)
Оценка обструкции выходного тракта ПЖ, сопряжения ПЖ-ЛА, количественная оценка легочной регургитации
Оценка ЛА (стенозы, аневризмы) и аорты [аневризмы, расслоения, коарктации] (КТ может быть более информативной)
Оценка системных и легочных вен (аномальные коммуникации, обструкции, анатомия коронарных сосудов и т. д.)
Коллатерали и артериовенозные мальформации (КТ может быть более информативной)
Коронарные аномалии и ИБС (КТ может быть более информативной)
Обнаружение и количественная оценка ишемии миокарда с помощью стресс-МРТ
Оценка внутри- и экстракардиальных масс
Количественная оценка массы миокарда (ЛЖ и ПЖ)
Дифференциальный диагноз некроза/фиброза миокарда (ишемический или неишемический генез)
Количественная оценка системного и легочного кровотока для расчета Qp: Qs
Количественная оценка перфузии правого/ левого легкого
Измерение легочного кровотока у пациентов с несколькими источниками кровоснабжения (крупные аорто-легочные коллатерали)

При сопоставлении возможностей ЭхоКГ и МРТ следует отметить, что оба метода могут во многом дать сходную информацию, вместе с тем можно отметить преимущества каждого из них при обследовании больных с ЛГ при ВПС (табл. 5.2.6.).

При оценке коллатералей и артериовенозных мальформаций МРТ превосходит возможности КТ; но уступает последней в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) и оценке внутри- и экстракардиальных масс [2].

Показания к МРТ сердца у больных ЛГ при ВПС приведены в таблице 5.2.7. У взрослых пациентов с ЛАГ большой объем ПЖ, сниженная фракция выброса ПЖ и уменьшенный объем ЛЖ при МРТ сердца доказано являются независимыми предикторами летальности и неэффективности лечения [1, 4, 123, 124]. МРТ сердца с контрастным усилением может быть особенно полезна для оценки анатомии ЛА при сложных ВПС, после их коррекции, а также для выявления тромбоза ЛА, что часто встречается при синдроме Эйзенменгера [76]. Для получения качественных изображений требуется наличие регулярного сердечного ритма, однако диагностическое исследование информативно и при нерегулярном сердечном ритме [частая эктопия или фибрилляция предсердий] и артефактах от металла. Взрослые с ВПС с

обычными кардиостимуляторами и дефибрилляторами могут обследоваться с помощью МРТ в соответствии с установленными инструкциями [125].

Уникальна возможность МРТ в выявлении очагового и диффузного фиброза миокарда при контрастном исследовании с гадолинием [2, 126, 127]. Диффузный фиброз может предшествовать функциональному ремоделированию желудочков. Визуализация карт T1 все чаще применяется при ВПС для оценки прогноза, исследования в этой области продолжаются.

Для снижения риска нефрогенного и системного фиброза при введении гадолиния следует избегать применения контраста у пациентов с низкой клубочковой фильтрацией (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²). Рекомендуется контролировать уровни креатинина до МРТ. Хотя клинических последствий не отмечено, имеется вероятность отложения гадолиния в головном мозге вследствие кумуляции у пациентов с ВПС, которым МРТ выполняется с ранних лет, независимо от функции почек. Предпочтительно, чтобы исследование с гадолинием проводилось в специализированных центрах с использованием макроциклического контраста, который требует минимальной дозы с высоким качеством изображений [128].

3D-MPT может быть интегрирована в подготовку электрофизиологической процедуры для виртуальной отработки интервенционного вмешательства, запланированного у конкретного пациента. 4D-MPT позволяет визуализировать вихревые потоки, ретроградные потоки, кинетическую энергию кровотока камер сердца и напряжение сдвига в стенке ЛА [129]. Для выявления патологии ЛЖ как причины посткапиллярной ЛГ применяют МРТ-картирование с оценкой радиальной, продольной и тангенциальной скоростей деформации миокарда [130]. Количественно определить деформацию и напряжение миокарда позволяет метод «отслеживания знаков» (feature tracking). Показатели деформации ПЖ, полученные при МРТ FT, коррелируют с тяжестью ЛГ и служат предикторами клинического ухудшения. Независимым предиктором прогноза при ЛГ служит циркулярный индекс strain rate сопряжения ПЖ и ЛА [120, 132, 133].

Таким образом, МРТ сердца и магистральных сосудов — это точный и воспроизводимый метод в оценке размера, морфологии и функции ПЖ, позволяет измерить кровоток неинвазивным способом, включая ударный объем, СВ, растяжимость ЛА и массу ПЖ. У пациентов с подозрением на ВПС МРТ сердца может быть полезным методом при неоднозначных результатах ЭхоКГ-исследования и МСКТ.

Главными преимуществами метода являются: трехмерный способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови [1, 2, 9, 120]. МРТ с контрастированием позволяет получить уникальную информацию о структуре миокарда, с высокой точностью выявить участки некроза и фиброза миокарда [122–124].

К недостаткам МРТ относится высокая стоимость, частое появление артефактов, менее высокое пространственное разрешение, чем у КТ, а также длительность исследования. МРТ может быть применена для оценки функции ПЖ при противоречивых данных ЭхоКГ и недостаточной визуализации ПЖ [2, 16, 17, 120].

5.2.5. Компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием

При выполнении КТ сердца и магистральных сосудов основными диагностическими задачами являются оценка состояния камер сердца, установление внутрисердечных шунтов и дефектов, исключение аномального дренажа легочных вен, открытого артериального протока и других аномалий сердца и сосудов [1, 2, 91, 134, 135]. КТ имеет более высокое пространственное разрешение по сравнению с МРТ, но более низкое временное разрешение, что ограничивает применение метода в диагностике ВПС [136]. КТ сердца с контрастированием является дополнительным методом диагностики при ВПС, когда данные ЭхоКГ неинформативны или требуют уточнения, а также у пациентов с противопоказаниями к проведению МРТ (табл. 5.2.5.) [121, 122]. В протокол КТ-ангиографии при ВПС входит морфометрия камер сердца, нормальных и аномальных сосудов, дефектов перегородок и др. При диаметре посттрикуспидальном дефекте не менее 1/3 по отношению к диаметру аорты (к аортальному клапану при ДМЖП и соответствующим отделам аорты при дефекте аорто-легочной перегородки и ОАП) последний считается рестриктивным [70, 118]. После операций «обхода» правых отделов сердца обязательна морфометрия путей оттока из полых вен в ЛА (диаметр, пространственная форма и взаимное расположение системных вен, кондуитов и ЛА) [125, 135–137]. Для определения сброса через дефект, особенно при сложных пороках или равном давлении в камерах сердца, КТ-ангиография имеет ограничения [2].

КТ-маркеры ЛГ включают дилатацию ЛА (диаметр ствола ЛА > 29 мм) и отношение сегментарной артерии к бронху, которое в 1,25 раза больше калибра соседнего бронха (табл. 5.2.7.) [2, 4, 9]. КТ-ангиография позволяет выявить ЛГ по скорости распространения болюса контрастного вещества и разнице времени между пиками контрастирования ЛА. При динамической КТ у пациентов с ЛГ скорость распространения болюса в ЛА снижается [136]. Высокое пространственное разрешение позволяет детализировать патологические изменения паренхимы легких при хронических бронхолегочных заболеваниях, осложнившихся развитием ЛГ. Оценка состояния легочных сосудов при проведении КТ-пульмонографии играет важную роль в диагностике ХТЭЛГ [1, 2, 7].

КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением является основным методом оценки коронарной анатомии, коронарного атеросклероза и компрессии ствола левой коронарной артерии аневризматически измененной ЛА.

КТ показана в экстренных ситуациях для исключения диссекции, тромбоэмболии ЛА и парааортального абсцесса при эндокардите, когда очевидны преимущества метода перед ЭхоКГ и МРТ. У пациентов с протезами клапанов (in situ > 3 месяцев) фтор-18-позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой/КТ важна для ранней диагностики воспаления в месте имплантации клапана и выявления инфекционного процесса вне него [138].

Преимуществами КТ является высокое пространственное разрешение и быстрое получение данных, что наиболее актуально для визуализации магистральных сосудов, коронарных артерий и коллатералей, оценки паренхимы легких. Размер и функция желудочков могут оцениваться с более низким временным разрешением в сравнении с МРТ, однако в связи повышенной дозой облучения метод мало используется по этому показанию. Модернизация приборов позволила существенно уменьшить дозу радиационного облучения < 5 мЗв для комбинированной КТ-ангиографии коронарных, легочных артерий, аорты. Лимитирующим фактором для КТ остается лучевая нагрузка [2, 122].

Относительно новыми КТ технологиями являются трехмерная визуализация с построением гистограмм и оценка легочной перфузии [139, 140].

5.2.6. Инвазивная диагностика

Катетеризация правых отделов сердца необходима для подтверждения диагноза ЛГ, определения степени тяжести заболевания и выбора тактики хирургического и медикаментозного лечения (табл. 5.2.5.) [141–143]. КПОС остается «золотым» стандартом диагностики ЛАГ по следующим критериям: $\text{срДЛА} \geq 25 \text{ мм рт. ст.}$, $\text{ДЗЛА} \leq 15 \text{ мм рт. ст.}$, $\text{ЛСС} > 3 \text{ ЕД Вуда}$. При сложности оценки ДЗЛА возможно проведение катетеризации левых отделов сердца для оценки конечного диастолического давления (КДД) ЛЖ и исключения посткапиллярного компонента [4, 19, 20, 67, 144]. Катетеризация правых и левых отделов сердца может потребоваться при ВПС с посткапиллярной ЛГ, при сложных ВПС и ЛГ. Ангиография позволяет получить информацию об анатомии ВПС, диагностировать коронарную патологию, в том числе компрессию ствола левой коронарной артерии дилатированным легочным стволом с помощью селективной коронарной ангиографии.

Катетеризация сердца — технически сложная процедура, которая должна проводиться опытным персоналом в оснащенной лаборатории на базе экспертных центров [2, 144, 145]. Командный принцип подразумевает участие помимо специалиста, выполняющего катетеризацию, анестезиолога, кардиолога и среднего медицинского персонала [1, 9]. Предварительно следует проанализировать данные анамнеза, результаты неинвазивных исследований и ранее выполнявшихся КПОС.

ЛАГ-специфическую терапию до и после катетеризации следует продолжить [4, 19, 67, 141]. Необходима тщательная калибровка датчиков инвазивного давления по среднегрудной линии (половина расстояния между передней поверхностью грудной клетки и операционным столом — уровень ЛП [1, 141–144]. Интродьюсеры, диагностические проводники и катетеры подбирают в соответствии с антропометрическими показателями пациента и диагностическими задачами. Предпочтительно выполнять КПОС в условиях умеренной седации и спонтанного дыхания при обязательном мониторинге ЭКГ, артериального давления и сатурации крови кислородом (SatO₂) [9]. Катетеризацию целесообразно отложить у больных в критическом состоянии.

В качестве венозного доступа используются яремный, подключичный, кубитальный, феморальный, что зависит от опыта центра. Тип венозного доступа непосредственно влияет на риск развития периферического осложнения. Преимуществами яремного доступа являются удобство проведения катетера Swan-Ganz и длительного мониторинга давления, возможность катетеризации при физической нагрузке, меньший риск пневмоторакса по сравнению с доступом через подключичную вену и отсутствие потребности в постельном режиме после процедуры [1, 141, 145]. Противопоказаниями к тому или иному доступу служат венозный тромбоз и анатомические особенности. Среди имеющихся вариантов венозного доступа наиболее безопасным представляется кубитальный [1].

Протокол КПОС при **ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой** включает измерение давления и забор проб крови для оксиметрии из верхней и нижней полых вен (ВПВ и НПВ), ПП, правом (венозном) желудочке и ЛА [1, 4, 9, 68, 141]. КПОС в условиях ренгеноперационной под флюороскопическим контролем позволяет добиться наиболее точных результатов. КПОС флотирующим баллонным катетером Swan-Ganz доступом из яремной или подключичной вен при простых ВПС возможна и без флюороскопии [19]. При наличии ДМПП или открытого овального окна (имеется у 20–30% взрослых) венозным доступом можно катетеризовать ЛП и ЛЖ. Катетеризовать левые отделы венозным доступом позволяют также ДМЖП и сообщения на уровне аорты и ЛА. При отсутствии сообщений между венозными и артериальными камерами, а также при «неудобных» для ангиографа сообщениях — небольших мышечных, выводных и субартериальных ДМЖП, небольших и извитых ОАП, обязательно измеряют ДЗЛА или же катетеризируют левые камеры сердца артериальным доступом [9].

Оценка ЛСС при шунтирующих поражениях требует точного расчета легочного кровотока по методу Фика. Данный метод с измерением потребления O₂ позволяет наиболее точное количественное определение СВ, так как метод термодилуции у пациентов с внутрисердечными шунтами может давать недостоверные результаты в связи с ранней рециркуляцией введенного раствора. Расчеты методом Фика требуют прямого измерения потребления O₂, которое является малодоступным в широкой практике. При применении непрямого метода Фика используется предполагаемое значение потребления O₂, что делает этот метод более доступным, однако достоверность в этом случае снижается [1, 19].

У многих взрослых пациентов наличие большого пострикуспидального дефекта с двунаправленным сбросом крови и цианозом свидетельствует о синдроме Эйзенменгера, когда от проведения КПОС возможно воздержаться [53]. Определение соотношения легочного к системному кровотоку (Qp/Qs), а также ЛСС важно при ЛАГ-ВПС для определения операбельности порока.

При наличии ДМПП или открытого овального окна, который имеется у 20–30% взрослых, венозным доступом можно катетеризовать ЛП и ЛЖ [141]. Катетеризовать левые отделы венозным доступом возможно при ДМЖП и сообщениях на уровне аорты и ЛА. При большом и коротком ОАП из ство-

ла ЛА правым коронарным катетером и проводником удается катетеризовать нисходящий отдел аорты. При отсутствии сообщений между венозными и артериальными камерами, при «неудобных» для ангиографа сообщениях — небольших мышечных, выводных и субартериальных ДМЖП, небольших и извитых ОАП, обязательно измеряют ДЗЛА или катетеризируют левые камеры сердца артериальным доступом [24, 26, 144]. Артериальный доступ требует обязательной гепаринизации.

Техника катетеризации правых и левых отделов сердца при сложных ВПС в целом схожа с вышеописанной [2, 19, 141]. Доступ определяется анатомией основного и сопутствующих (отсутствие печеночного сегмента нижней полых вены и др.) ВПС. Наличие больших коновентрикулярных ДМЖП позволяет провести катетер из венозного в артериальный желудочек и аорту.

При невозможности катетеризации левых отделов сердца через внутрисердечные сообщения ее выполняют через общую бедренную или лучевую артерии. При артериальном доступе требуется обязательная гепаринизация.

Катетеризацию у пациентов с **универтруктурной гемодинамикой** выполняют венозным и артериальным доступами. В экстракардиальный конduit и ЛА проходят непосредственно из ВПВ или НПВ [146, 147].

Катетеризация сердца при ВПС обязательно включает измерение градиентов давлений между камерами сердца, в том числе на дефектах, и магистральными сосудами [19, 24, 141–144]. Все измерения выполняют в конце нормального выдоха. Альтернативно можно использовать усредненные несколькими дыхательными циклами показатели [24, 166]. В зависимости от предполагаемого уровня сброса образцы крови для оксиметрии следует брать из верхней и нижней полых вен, ПП, ПЖ и ЛА [24, 141]. Последовательная оксиметрия необходима при SatO₂ в ЛА более 75% и при других данных за артериовенозный сброс. При взятии проб необходимо исключить ингаляцию кислорода (O₂) при расчете СВ по Фику. При наличии сообщений между правыми и левыми камерами забор проб из ЛП, ЛЖ и аорты выполняют венозным доступом, при отсутствии — артериальный доступ.

Селективная ангиография позволяет выявить анатомические особенности ВПС. Сегментарная ЛГ развивается при отхождении ветвей ЛА от восходящей аорты и кровоснабжении участков легкого системно-легочными коллатеральными артериями. Врожденные периферические стенозы ЛА могут сопровождаться значительным повышением давления в проксимальных отделах ЛА. При катетеризации и ангиокардиографии после операций «обхода» правых отделов сердца помимо ЛСС следует оценить факторы, способствующие повышению ДЛА — наличие антеградного легочного кровотока, аорто-легочных коллатеральных артерий и недостаточности атриовентрикулярных клапанов [148, 149]. Ангиография из верхней и нижней полых вен позволяет оценить анатомические особенности выполненных анастомозов. ЛГ после двунаправленного кавопульмонального анастомоза может проявляться формированием вено-венозных коллатералей между системами верхней и нижней полых вен, после операции Фонтана — коллатеральными между системами полых и легочных вен.

Трудность достижения при тесте на вазореактивность у пациентов с ЛАГ при ВПС известных критериев Sitbon (снижение среднего ДЛА ≥ 10 мм рт. ст. при достижении среднего ДЛА ≤ 40 мм рт. ст. и неизменном или повышающемся СВ [150]), Barst (снижение срДЛА $\geq 20\%$ на фоне неизменного или повышающегося СВ и снижающегося или неизменного соотношения ЛСС/ПСС [151]) и Rich (снижение срДЛА и ЛСС $\geq 20\%$ [152]) объясняются увеличением артерио-венозного сброса крови тотчас вслед за снижением ЛСС [19, 68, 153].

Несмотря на попытки использования теста на вазореактивность для уточнения операбельности пациентов [19], общепринятых

Таблица 5.2.8. Рекомендации по оценке функционального статуса у больных с ЛГ при ВПС

Table 5.2.8. Recommendations for assessing the functional status in patients with PH with congenital heart disease

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется оценка функционального класса в соответствии с функциональной классификацией ВОЗ у больных ЛГ и ВПС при первичной диагностике и в ходе динамического наблюдения [1, 2, 4, 11, 17, 19].	I	C
Рекомендуется проведение теста 6-минутной ходьбы для оценки переносимости физических нагрузок у больных с ВПС, осложненной ЛГ [1, 2, 4, 11, 17, 19].	I	A
Рекомендуется проведение кардиопульмонального нагрузочного теста взрослым пациентам с ВПС для оценки функционального статуса при первичной диагностике и в ходе динамического наблюдения [1, 2, 4, 11, 17, 19].	Ila	C

Таблица 5.2.9. Параметры кардиопульмонального нагрузочного теста, характерные для пациентов с ЛГ [159]

Table 5.2.9. Parameters of the cardiopulmonary exercise test, characteristic of patients with PH [159]

Сниженные параметры	Повышенные параметры
- Пиковое потребление кислорода (peak VO_2) - Объем выполненной нагрузки (WR) - Кислородный пульс (VO_2/HR) - Аэробная эффективность выполненной нагрузки (VO_2/WR) - Конечно-экспираторное парциальное давление CO_2 (P_{ETCO_2}) в покое - Конечно-экспираторное парциальное давление CO_2 (P_{ETCO_2}) во время анаэробного порога - SatO₂ на протяжении исследования - снижение $\text{SatO}_2 \geq 3\%$ без повышения парциального артериального давления CO_2 (P_{aCO_2})	- Отношение объема мертвого пространства к дыхательному объему (VD/VT) $>30\%$ - Альвеоларно-капиллярный градиент парциального давления по кислороду ($P_{\text{A-a O}_2}$) ≥ 45 мм рт. ст.

критериев при определении показаний к коррекции ВПС в настоящее время нет [19, 153]. При клинической и патогенетической схожести ЛАГ после радикальной коррекции ВПС и ЛАГ при «малых/сопутствующих дефектах» с ИЛГ, пациенты с указанными двумя формами ЛАГ при ВПС крайне редко отвечают на терапию блокаторами кальциевых каналов (БМК) [1, 4, 9]. При синдроме Эйзенменгера последние противопоказаны [1, 4, 9]. Таким образом, применение теста на вазореактивность при ЛАГ, ассоциированной с ВПС, у взрослых пациентов нецелесообразно.

У пациентов с ЛГ инвазивные и рентгеноконтрастные методы исследования сопряжены с риском осложнений [141, 154, 155]. При КПОС возможны переходящие предсердные и желудочковые аритмии, возможны аллергические и вазовагальные реакции. Риск периферических сосудистых осложнений около 5%, из которых клинически значимых — 0,4%; неврологических осложнений — 0,03–0,2%, значимых аритмий — 0,56–1,3% [155]. Тяжелым осложнением может стать спровоцированный ионными контрастными средствами гипертонический криз по МКК. В крайне редких случаях катетеризация осложняется перфорацией ЛА, инфарктом легкого, ретроперитонеальной гематомой и инфицированием. Частота летальных исходов при диагностической катетеризации сердца по разным данным составляет 0,08–0,75%. Факторами риска служат исходная тяжесть ЛГ (ФК IV, тяжелая сердечная недостаточность, гипотензия, шок и нарушения сердечного ритма), почечная недостаточность, возраст и др. Число осложнений может быть снижено при использовании низкопрофильных интродьюсеров и катетеров, неионных контрастных средств, уменьшении дозы антикоагулянтов и при значительном опыте оператора [141].

Перед коррекцией ВПС необходимо выполнить визуализацию коронарных артерий с помощью КТ или инвазивной коронарной ангиографии у мужчин старше 40 лет, женщин в постменопаузе и пациентов с факторами риска ИБС [2, 19].

5.2.7. Оценка функционального статуса

Объективная оценка функциональной способности больных с ВПС и ЛГ необходима для определения тяжести заболевания

и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии [1, 2, 19]. У всех больных оценивается ФК (ВОЗ) (табл. 2.5.).

Тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) является наиболее простым, доступным и воспроизводимым методом оценки функциональных возможностей пациентов (табл. 5.2.9.) [2, 156]. Дистанция в Т6МХ обратно коррелирует с ФК (ВОЗ). Тест дополняется оценкой индекса одышки по Боргу и пульсоксиметрией (приложение 2 и 3) [157, 158]. Пульсоксиметрия в состоянии покоя и при физической нагрузке позволяет идентифицировать пациентов с повышенным ЛСС и реверсией шунта. Динамика дистанции в Т6МХ явилась первичной конечной точкой в большинстве РКИ у больных с ЛАГ [1, 2, 4, 5, 9, 19]. Недостатком методики является зависимость от множества факторов, включая рост, вес, пол, сопутствующие заболевания, уровень мотивации, эффект обучения, настроение пациента.

Кардиопульмональный нагрузочный тест или спировелоэргометрия — неинвазивный метод оценки функциональных возможностей пациентов, который дает информацию о сердечно-сосудистой, дыхательной, метаболической и мышечной реакции на физическую нагрузку, обеспечивает ценную диагностическую и прогностическую информацию о кардиореспираторной системе у пациентов с ЛГ путем определения потребляемого кислорода, выделяемого диоксида углерода и паттерна дыхания (табл. 5.2.9.). Являясь «золотым стандартом» оценки физической работоспособности, кардиопульмональный нагрузочный тест позволяет заподозрить ЛГ на ранних стадиях, в том числе при нормальных показателях ЭхоКГ в покое, оценить эффективность лечения ЛГ и прогноз пациентов [1, 2, 9, 48, 159]. Параметры кардиореспираторной системы в подгруппах различных ВПС с ЛГ могут в известной степени различаться.

Метод может быть рекомендован для всех пациентов с ЛАГ, которые могут выполнить нагрузочный тест и являются клинически стабильными (ФК I–III (ВОЗ)) [159–162]. Кардиопульмональный нагрузочный тест позволяет дифференцировать не только легочную и кардиальную патологию, но и различные сердечно-сосудистые заболевания [159, 163].

Для пациентов с ЛАГ существуют определенные патофизиологические и гемодинамические механизмы, приводящие к характерным отклонениям во время нагрузки. Известно, что вследствие повышения ЛСС увеличивается вентиляция мертвого пространства (VD/VT) за счет снижения перфузии хорошо вентилируемых альвеол. Повышение вентиляционного эквивалента по углекислому газу (VE/VCO_2) в основном связано с высоким значением VD/VT . Вклад в этот процесс дает раннее возникновение лактатацидоза и альвеолярная гипервентиляция, в связи с повышенной хемочувствительностью и изменением парциального давления CO_2 (P_aCO_2). Данные процессы способствуют непропорциональному увеличению минутной вентиляции легких (VE) [159–162]. У здоровых людей значение VD/VT уменьшается во время нагрузки в результате увеличения дыхательного объема (VT), что редко бывает у пациентов с заболеванием легочных сосудов из-за наличия у них выраженного дисбаланса между вентиляцией и перфузией или учащенного поверхностного дыхания [159].

В таблице 5.2.9. приведены изменения параметров кардиопульмонального нагрузочного теста, характерные для ЛГ [159]. Абсолютное и относительное (в % от прогнозируемого) значение $peakVO_2$ позволяет оценить ограничение физической работоспособности. $PeakVO_2$ коррелирует с ФК (ВОЗ) [164–166]. Изолированное снижение $peakVO_2$ встречается при широком спектре кардиореспираторной патологии. Комбинация повышенного отношения VE/VCO_2 со сниженным P_{ETCO_2} может указывать на высокую вероятность легочно-сосудистой болезни у пациентов с одышкой неизвестного происхождения и данными ЭхоКГ в пользу ЛГ.

В таблице 5.2.10. суммированы отличия показателей кардиопульмонального нагрузочного теста в подгруппах различных ВПС с ЛГ [159, 167]. Наибольшие функциональные ограниче-

ния, включая наименьшее $peakVO_2$, имеют пациенты с синдромом Эйзенменгера [168, 169].

Несмотря на отсутствие убедительных данных проспективных наблюдений за крупными когортами больных, кардиопульмональный нагрузочный тест можно рассматривать в качестве важного диагностического инструмента для оценки функционального статуса пациентов с ЛГ при ВПС [1, 170, 171].

5.2.8. Дополнительные методы

Для определения клинической группы ЛГ у пациентов с ВПС необходимо провести легочные функциональные тесты с оценкой газового состава артериальной крови, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, при необходимости, КТ легких с ангиопульмонографией (табл. 5.2.11.).

Легочные функциональные тесты позволяют выявить obstructивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких [1, 2, 23, 172]. У взрослых с ЛГ при ВПС для диагностики заболеваний дыхательных путей и паренхимы легких (обструктивных, рестриктивных и комбинированных) показано проведение компьютерной спирометрии и определение диффузионной способности легких [173–175].

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких является методом скрининга для исключения рецидивирующей тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА) у больных с ВПС как возможной причины ЛГ [1, 4, 5, 176]. В основе метода перфузионной сцинтиграфии легких лежит временная эмболизация артериально-капиллярного русла легких после внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП) на основе меченых макроагрегатов альбумина человеческой сыворотки, меченных технецием-99m (^{99m}Tc -МАА). Размеры получаемых меченых частиц составляют 10–40 мкм, что

Таблица 5.2.10. Параметры кардиопульмонального нагрузочного теста при ЛГ- ВПС [169]

Table 5.2.10. Parameters of cardiopulmonary exercise test in PH-CHD [169]

Подгруппа	Изменения параметров
ВПС с артериовенозным сбросом и ЛАГ	• снижение объема выполненной нагрузки (WR); • снижение пикового потребления кислорода ($peakVO_2$); • снижение аэробной эффективности выполненной нагрузки (VO_2/WR); • сглаживание кривой кислородного пульса (VO_2/HR); • быстрое достижение анаэробного порога (АТ); • снижение скорости восстановления параметров легочной вентиляции (VE), потребления кислорода (VO_2), выделения углекислого газа (VCO_2) и ЧСС (HR) после нагрузки.
ВПС с ЛАГ и веноартериальным сбросом	• снижение $SatO_2$; • снижение объема выполненной нагрузки (WR); • снижение пикового потребления кислорода ($peakVO_2$); • снижение аэробной эффективности выполненной нагрузки (VO_2/WR); • сглаживание кривой кислородного пульса (VO_2/HR); • увеличением максимальной вентиляции (VE peak); • повышение коэффициента вентиляторной эффективности по углекислому газу (VE/VCO_2) и коэффициента вентиляторной эффективности по кислороду (VE/VO_2); • увеличение конечно-экспираторного парциального давления кислорода (P_{ETO_2}) и уменьшение конечно-экспираторного парциального давления углекислого газа (P_{ETCO_2}).
ВПС с ЛАГ без сброса	• снижение объема выполненной нагрузки (WR); • снижение пикового потребления кислорода ($peakVO_2$) и аэробной эффективности выполненной нагрузки (VO_2/WR); • резкое учащение ЧСС (HR); • увеличение максимальной вентиляции легких (VE peak), коэффициента вентиляторной эффективности по углекислому газу (VE/VCO_2) и коэффициента вентиляторной эффективности по кислороду (VE/VO_2); • увеличение конечно-экспираторного парциального давления кислорода (P_{ETO_2}) и уменьшение конечно-экспираторного парциального давления углекислого газа (P_{ETCO_2}).

соответствует диаметру прекапиллярных артериол (20–25 мкм) или капилляров легких (8–10 мкм). Наличие зон отсутствия или снижения накопления РФП в легких свидетельствует о нарушении в них микроциркуляции (перфузии). Исследование абсолютно безопасно, поскольку при его выполнении эмболизируется не более 0,1–0,3% объема капилляров. Введение РФП, в отличие от контрастных препаратов, не оказывает побочных эффектов.

Вентиляционная (ингаляционная) сцинтиграфия легких выполняется для определения структурно-функционального состояния бронхиального дерева с ингаляцией РФП в виде тонкодисперсного аэрозоля в течение нескольких минут, после чего происходит его временное оседание на поверхности бронхиального дерева и альвеолярных протоков. Последующее проведение сцинтиграфии позволяет оценить распределение РФП по воздухоносным путям легких, установить наличие поражений бронхиального дерева, приводящих к снижению воздушности зон легких или альвеолярной консолидации легочной ткани (ателектаз) с образованием бронхоэктазов и фиброза, или же наоборот, повышению воздушности легких (эмфизема). Эти состояния могут проявляться нарушениями перфузии, которые необходимо отделить от нарушений перфузии при ТЭЛА. При этом следует отметить, что при проведении низкодозной МСКТ без контрастирования, которая занимает несколько секунд, хорошо визуализируется анатомия легких и средостения, в том числе диаметр легочных артерий, наличие кальцинированных тромбов, что также является признаком ЛГ, обусловленной ТЭЛА. По этой причине наиболее целесообразным подходом для выявления признаков ТЭЛА является выполнение перфузионной сцинтиграфии легких с сопоставлением, при необходимости, с данными КТ.

Перфузионная сцинтиграфия легких является быстрым и гибким методом, позволяющим получить диагностический результат в течение 5 минут после введения РФП. Нормальная или явно патологическая картина перфузии легких в передней, задней и ко- сых проекциях позволяет быстро исключить или подтвердить наличие тромбоэмболии крупных ветвей легочных артерий. В таких случаях не требуется продолжения исследования по расширенному протоколу, в том числе исследования вентиляции или КТ. В сомнительных случаях, частота которых не превышает 2–3%, дополнительно производится запись в режиме однофотонной эмиссионной томографии, по возможности с одновременной КТ грудной клетки, что удлиняет время исследования на 10 минут, но значительно повышает его диагностическую точность.

В диагностике рецидивирующей ТЭЛА чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90–100%, специфичность — 94–100% [1, 177]. Отсутствие данных вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии при скрининге ЛГ может привести к установлению ошибочного диагноза ЛАГ [1, 9].

Проведение сцинтиграфии легких сопряжено с меньшей лучевой нагрузкой, позволяет избегать возможных осложнений,

связанных с внутривенным контрастированием, и имеет очевидные потенциальные преимущества с точки зрения стоимости при меньшей вероятности случайных находок.

УЗИ органов брюшной полости позволяет исключить цирроз печени и/или портальную гипертензию (табл. 5.2.11.). Использование цветовой доплерографии позволяет дифференцировать пассивную портальную гипертензию вследствие дисфункции ПЖ или при циррозе печени вследствие транспеченочного венозного градиента, оценить кровоток через левую желудочную вену, параумбиликальную вену и спленоренальный шунт [1, 17, 178]. При УЗИ брюшной полости можно оценить морфологические изменения в печени (атрофия правой доли, компенсаторная гипертрофия левой доли и хвостатой доли печени неровности поверхности и узловые изменения). В случаях осложнений портальной гипертензии выявляется спленомегалия, хорошо развитые коллатерали и асцит [4, 23].

5.3. Лабораторная диагностика

Всем больным с ЛГ при ВПС в обязательном порядке проводятся рутинные лабораторные тесты: общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ) и биохимический (оценка функции почек, печени, липидного спектра, содержания белка, электролитов, уровня мочевины, мочевого кислоты) анализы крови, коагулограмма, оценка D-димера, NT-proBNP, гормональной функции щитовидной железы (табл. 5.3.) [1, 9, 179, 180].

Вторичный эритроцитоз часто встречается у пациентов с ВПС при развитии ЛГ, при синдроме Эйзенменгера, сопутствующей патологии легких. Гематокрит следует определять автоматически, поскольку центрифугирование крови приводит к ложному повышению гематокрита из-за улавливания плазмы [4]. Следует оценивать уровень гемоглобина в динамике у всех больных, принимающих антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), которые вследствие гемодилюции могут привести к его снижению примерно у 10–15% больных [1].

У пациентов с синдромом Эйзенменгера имеются нарушения гемостаза (тромбоцитопения), повышенный риск кровотечений и тромбозов [4].

Концентрация глюкозы может быть снижена у больных с синдромом Эйзенменгера вследствие повышенного гликолиза *in vitro* вследствие эритроцитоза. У пациентов с ЛГ на фоне ВПС повышенный обмен эритроцитов/гемоглобина и нарушение метаболизма уратов приводит к развитию гиперурикемии [179]. Повышенная концентрация непрямого билирубина у пациентов с цианозом сопряжено с риском камнеобразования в желчном пузыре. Примерно у половины пациентов с синдромом Эйзенменгера имеется железодефицитное состояние. Поэтому целесообразно проводить определение уровней железа в сыворотке крови и ферритина не реже 1–2 раз в год для решения вопроса о назначении препаратов железа [4, 5].

Таблица 5.2.11. Рекомендации по дополнительным методам диагностики

Table 5.2.11. Recommendations for additional diagnostic methods

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение легочных функциональных тестов для выявления обструктивных или рестриктивных изменений легких всем больным с ЛГ при ВПС [1, 2, 4, 17].	I	C
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения ХТЭЛГ [1, 2, 4, 9, 17].	I	C
В случае невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии рекомендуется сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ легких [1, 9].	IIa	C
УЗИ органов брюшной полости рекомендуется больным с ЛГ для исключения патологии печени и/или портальной гипертензии [1, 2, 4, 17].	I	C

Биомаркеры стали важными прогностическими показателями для оценки клинических событий и риска смерти у пациентов с ЛАГ-ВПС. Такие биомаркеры, как оксид азота (NO), эндотелин-1 (ЭТ-1), асимметричный диметиларгинин (ADMA), галектин-3, мозговой натрийуретический пептид (BNP), мочевиная кислота, С-реактивный белок, фактор роста эндотелия играют важную роль в диагностике эндотелиальной дисфункции и оценки степени тяжести ЛАГ-ВПС [179–182].

Руководства ESC/ERS рекомендуют диагностическое тестирование на наличие генетических мутаций пациентов с ЛАГ группы I (идиопатическая и наследуемая ЛАГ, легочная веноокклюзионная болезнь/ легочный капиллярный гемангиоматоз) [2]. Для ЛАГ-ВПС не установлено определенных генетических тестов, которые можно было бы использовать для прогнозирования вероятности

возникновения ЛАГ или эффективности специфической терапии. Генетическое исследование для выявления мутаций, типичных для ЛАГ (BMPR2, др) можно рассматривать у пациентов с ЛАГ, у которых внутрисердечный (малый ДМПП, малый ДМЖП) или экстракардиальный (малый ОАП) шунты были случайно обнаружены и не позволяют объяснить тяжесть ЛАГ.

5.4. Оценка риска у больных с ЛАГ-ВПС

При исходной оценке и в динамике рассматривается панель факторов для определения статуса низкого, промежуточного или высокого риска, что соответствует годичной летальности < 5%; 5–10% и >10%, соответственно. Это клинические данные, результаты кардиопульмонального нагрузочного теста, биомаркеры, гемодинамические и ЭхоКГ-показатели и т.д. (табл. 5.4.) [3,7–9,170]. У конкретного больного показатели клинико-функ-

Таблица 5.3. Рекомендации по лабораторной диагностике у больных с ЛГ при ВПС

Table 5.3. Recommendations for laboratory diagnosis in patients with PH with congenital heart disease

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ у всех больных с ВПС, осложненном ЛГ, при первичной диагностике и динамическом наблюдении каждые 6–12 месяцев [1, 2, 4, 9, 11, 17].	I	C
Рекомендуется проведение биохимического анализа крови (креатинин, натрий, калий, аспартатаминотрансфераза (АСТ)/ аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин, мочевиная кислота) всем больным с ЛГ и ВПС при первичной диагностике и динамическом наблюдении [1, 2, 4, 9, 11, 17].	I	C
Рекомендуется определение уровня NT-proBNP в крови у всех пациентов с ВПС, осложненным ЛАГ, при первичном обследовании и каждые 3–6 месяцев для определения риска летальности [1, 2, 4, 17].	I	C
Рекомендуется определение уровней железа в сыворотке крови и ферритина у пациентов с ЛГ при ВПС не реже чем 1–2 раза в год для исключения железодефицита [1, 4, 19].	IIa	C
Рекомендуется генетическое исследование для исключения наследственной формы ЛАГ у пациентов с ВПС при первичной диагностике [1, 4, 17].	IIa	C

Таблица 5.4. Стратификация риска летальности у пациентов с ЛАГ [4]

Table 5.4. Mortality risk stratification in patients with PAH [4]

Параметры риска	Низкий риск < 5%*	Промежуточный риск 5–10%*	Высокий риск > 10%*
Клинические признаки ХСН	Нет	Нет	Да
Прогрессирование заболевания	Нет	Постепенное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие	Повторные
ФК (ВОЗ)	I, II	III	IV
Д6МХ	> 440 м	165–440 м	< 165 м
Кардиопульмональный нагрузочный тест	VO ₂ peak > 15 мл/мин/кг VE/V _{CO2} < 36	VO ₂ peak 11–15 мл/мин/кг VE/V _{CO2} 36–44,9	VO ₂ peak < 11 мл/мин/кг VE/V _{CO2} > 45
BNP/NT-proBNP	BNP < 50 пг/л NTproBNP < 300 пг/мл	BNP 50–300 пг/л NTproBNP 300–1400 пг/мл	BNP > 300 пг/л NTproBNP > 1400 пг/мл
ЭхоКГ/МРТ	СПП < 18 см ² Отсутствие выпота в перикарде	СПП 18–26 см ² Небольшой перикардальный выпот	СПП > 26 см ² Перикардальный выпот
Гемодинамика	срДПП < 8 мм рт. ст. СИ ≥ 2,5 л/мин/м ² SvO ₂ > 65%	срДПП 8–14 мм рт. ст. СИ 2,0–2,4 л/мин/м ² SvO ₂ 60–65%	срДПП > 14 мм рт. ст. СИ < 2,0 л/мин/м ² SvO ₂ < 60%

Примечание (Note): — в течение 12 мес. (within 12 months)

- У всех пациентов с ЛАГ-ВПС при первичной диагностике и на визитах наблюдения рекомендуется оценка риска летальности. Класс рекомендации/ Уровень доказательности I-C [1, 4].

ционального, гемодинамического статуса, лабораторных тестов, др. данных могут относиться к разным категориям риска. При наличии единственного фактора более высокого риска летальности исходный/ достигнутый риск у пациентов с ЛАГ отягощается, что должно учитываться при выборе или коррекции лекарственной стратегии.

Среди лабораторных маркеров наибольшее значение при оценке прогноза имеет мозговой натрийуретический пептид, уровни которого надежно коррелируют с показателями функционального и гемодинамического статуса, структурно-функционального состояния ПЖ [1,4]. Согласно рекомендациям ESC/ERS по диагностике и лечению ЛГ 2015 г. параметры кардиопульмонального нагрузочного теста reak VO_2 и $\text{VE/V}_{\text{CO}_2}$ являются важными компонентами шкалы стратификации риска летальности, оценки достижения целей лечения, решения вопроса об эскалации терапии и определении прогноза пациентов с различными формами ЛАГ (табл. 5.4.) [9, 35, 183]. Снижение reakVO_2 показано у пациентов с ЛАГ-ВПС по сравнению со здоровыми добровольцами сопоставимого возраста, причем в многофакторной модели Кокса этот показатель позволял прогнозировать летальный исход, потребность в госпитализации и ее длительность (ОР 0,937; $p=0,01$) [8, 35, 184]. Ответ на ЛАГ-специфическую терапию у взрослых пациентов с синдромом Эйзенменгера сопровождается достоверным снижением $\text{VE/V}_{\text{CO}_2}$ и увеличением P_{ETCO_2} , измеренным при достижении анаэробного порога [183].

Больным с резидуальной ЛАГ, ЛАГ при малых/случайных дефектах рекомендуется проведение КПОС на регулярной основе, не менее одного раза в год на базе экспертных центров. В ряде лечебных учреждений гемодинамическая оценка проводится каждые 3–6 мес. после изменения режима специфической терапии с целью достижения необходимого уровня гемодинамических параметров.

Результаты лечения пациентов с ЛАГ-ВПС значительно улучшились благодаря внедрению новых методов лечения, реализации мультидисциплинарного подхода, достижений хирургическо-

го и периоперационного лечения [4,5,17,19,185–187]. В недавних исследованиях показано, что клинические исходы у пациентов с ЛАГ-ВПС в целом лучше, чем у больных ИЛГ, однако определяются клиническим вариантом патологии [34]. ЛАГ вследствие малых дефектов имеет прогрессирующее течение подобно ИЛГ. В случае поздней коррекции ВПС при развитии резидуальной ЛАГ наблюдается отчетливое ухудшение прогноза [48].

6. ЛЕЧЕНИЕ

6.1. Хирургическое лечение

6.1.1. Показания к радикальной (хирургической/эндоваскулярной) и гемодинамической коррекции ВПС с ЛГ

Оценка операбельности должна проводиться мультидисциплинарным консилиумом экспертного центра ЛГ и базируется на комплексе факторов — возрасте и конституция пациента, гемодинамических параметрах, сопутствующих заболеваниях и опыте хирургической команды. Решение о коррекции шунта должно основываться на тщательном анализе медицинских данных и не зависит исключительно от параметров гемодинамики [11]. Важно учитывать возможное сочетание пре- и посткапиллярной ЛГ у пациентов с ВПС, особенно старше 40 лет.

Цель хирургической коррекции ВПС с ЛГ — устранение анатомических компонентов порока, нарушений гемодинамики и ЛГ [1,4,9]. Нередко коррекция ВПС у взрослых с длительным анамнезом ЛГ существенно улучшает клиническое состояние и прогноз заболевания, но не позволяет добиться полной нормализации ДЛА.

Согласно рекомендациям ESC/ERS по ЛГ 2015 г. [4], Евразийским рекомендациям 2019 г. [1], Российским рекомендациям 2020 г. [9], материалам 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ 2018 г. [11] радикальная хирургическая коррекция ВПС с ЛАГ показана при ЛСС < 4 ЕД Вуда/м², противопоказана при ЛСС > 8 ЕД Вуда/м² и может быть выполнена после индивидуальной оценки при ЛСС 4–8 ЕД Вуда/м² (табл. 6.1.1.).

Таблица 6.1.1. Радикальная (хирургическая/эндоваскулярная) и гемодинамическая коррекция ВПС с ЛАГ у взрослых
Table 6.1.1. Radical (surgical/endovascular) and hemodynamic correction of CHD with PAH in adults

Рекомендации	Класс рекомендации/ уровень доказательности
Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция ВПС с ЛАГ рекомендована в случае нормализации давления в легочной артерии после коррекции [2, 11, 17, 19].	I-C
Радикальную хирургическую/эндоваскулярную коррекцию ВПС с ЛАГ следует рассмотреть в случае достижения значимого (< 50% от системного давления) снижения степени ЛАГ после коррекции [2, 11, 17, 19].	IIa-C
Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция ВПС с ЛАГ рекомендована при ЛСС < 4 ЕД Вуда/м ² [2, 4, 9, 19].	I-C
Радикальную хирургическую/эндоваскулярную коррекцию ВПС с ЛАГ и ЛСС 4–8 ЕД Вуда/м ² следует рассмотреть индивидуально в зависимости от других клинических и гемодинамических показателей (табл. 6.1.2.) [2, 4, 9, 19].	IIa-C
При радикальной хирургической коррекции ВПС у пациентов с ЛСС 4–8 ЕД Вуда/м ² может быть рассмотрена возможность сохранения/создания фенестрации межпредсердной перегородки [2, 4, 9, 17, 19].	IIb-C
У взрослых пациентов с ВПС и ЛСС > 8 ЕД Вуда/м ² может быть рассмотрен короткий (около 6 мес.) курс ЛАГ-специфической терапии с последующей повторной оценкой операбельности [2, 17].	IIb-C
Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция ВПС с ЛАГ при ЛСС > 8 ЕД Вуда/м ² противопоказана [2, 4, 9, 19].	III-C
Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция ВПС при синдроме Эйзенменгера противопоказана [2, 4, 9, 19].	III-C
Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция «малых/сопутствующих дефектов с ЛАГ» противопоказана [2, 4, 9, 19].	III-C
Гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца (операция Фонтена и двусторонний кавопульмональный анастомоз) больным с ЛАГ противопоказана [2, 4, 9, 19].	III-C

В таблице 6.1.2. приведены гемодинамические критерии операбельности пациентов с ЛСС > 4 ЕД Вуда/м² согласно Российским рекомендациям по ЛАГ при ВПС у взрослых 2017 г. [19], Европейским (ESC) рекомендациям по ВПС у взрослых 2020 г. [2] и Американским (АНА/АСС) рекомендациям по ВПС у взрослых 2018 г. [17]. Дополнительно на операбельность могут указывать клинические, эхокардиографические и ангиографические признаки выраженного артериовенозного сброса крови и интенсивный систолический шум на дефекте, расщепление II тона, дилатация левых и/или правых отделов сердца с объемной перегрузкой (в зависимости от гемодинамики ВПС) [1, 4, 9, 12, 19, 44]. У взрослых с ВПС следует тщательно исключить или установить возможный вклад посткапиллярного компонента в генез ЛГ — клапанной патологии, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ и др.

У пациентов с риском сохранения резидуальной ЛГ во время радикальной хирургической коррекции целесообразно создать или сохранить рестриктивное (3–4 мм) межпредсердное сообщение с целью профилактики дестабилизации клинического состояния в случае развития легочно-гипертензионного криза в раннем послеоперационном периоде или прогрессирующего течения ЛГ в отдаленном послеоперационном периоде [1, 4, 9, 20, 21, 67].

Отдельные сообщения о благоприятном течении после коррекции ВПС у взрослых больных с исходным ЛСС > 8 ЕД Вуда/м² [2, 19, 184] в настоящее время не могут служить руководством к действию [1, 4, 9, 19]. Хирургическая коррекция малых/сопутствующих дефектов с ЛАГ или ВПС с синдромом Эйзенменгера противопоказана [2, 19, 154].

К настоящему времени накапливаются сведения, в том числе и у пациентов взрослого возраста, об успешной радикальной коррекции ранее неоперабельных или «пограничных» ВПС по-

сле курса ЛАГ-специфической терапии (так называемый «treat-and-repair» подход) [1, 2, 4, 11, 16–19]. Однако отношение к такой тактике должно быть достаточно критичным.

Показания к операциям «обхода» правых отделов сердца у пациентов с унивентрикулярной гемодинамикой всесторонне изучены. Гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца (операция Фонтена и двунаправленный кавопульмональный анастомоз) больным с ЛАГ противопоказана [1, 4, 9, 146, 147]. Пациенты с унивентрикулярной гемодинамикой, у которых ввиду позднего первого этапа хирургического лечения развилась являющаяся противопоказанием к гемодинамической коррекции легочно-сосудистая болезнь, могут иметь сбалансированный легочный кровоток, относительно удовлетворительное качество и продолжительность жизни.

6.1.2. Эндоваскулярное лечение

Чрескожное закрытие ДМПП, ДМЖП или ОАП может быть альтернативой хирургической коррекции, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Чрескожные устройства одобрены для коррекции вторичных ДМПП [2, 19, 188, 189]. Первичные и sinus venosus дефекты должны закрываться исключительно хирургически [2, 19, 190, 191]. Эндоваскулярно могут быть закрыты мышечные, некоторые перимембранные ДМЖП и ОАП [192–197].

6.1.3. Паллиативные хирургические вмешательства при некоторых ВПС с ЛГ

В настоящее время транспозиция магистральных артерий успешно устраняется путем артериального переключения в периоде новорожденности. Однако в клинической практике до сих пор встречаются пациенты, которым операция своевременно не была выполнена. У взрослых больных с транспозици-

Таблица 6.1.2. Критерии операбельности взрослых с ВПС, артерио-венозным сбросом и ЛСС > 4 ЕД Вуда
Table 6.1.2. Operability criteria for adults with CHD, arteriovenous shunt and PVR > 4 Wood units

Показатель	Российские рекомендации по ЛАГ при ВПС у взрослых, 2017 г. [9]*	Европейские (ESC) рекомендации по ВПС у взрослых, 2020 г. [4]*	Американские (АНА/АСС) рекомендации по ВПС у взрослых, 2018 г. [17]*
Отношение систолическое ДЛА/ систолическое АД	- Посттрикуспидальные дефекты: < 100% (IIa–C) - Претрикуспидальные дефекты: < 70% (IIa–C)	—	Гемодинамика ДМПП, ДМЖП или ОАП: < 1/2 (I) 1/2–2/3 (IIb)
Отношение Qp/Qs	—	> 1,5	> 1,5
Артериовенозный сброс	Пре- и посттрикуспидальные дефекты: > 40% (IIa–C)	—	—
ЛСС, ЕД Вуда/м ²	—	3–5 — для ДМПП, ДМЖП и ОАП (IIa–C); - исходно ≥ 5: - для ДМПП — снижение < 5 после курса ЛАГ-специфической терапии (IIb–C, закрытие с фенестрацией) - для ДМЖП и ОАП — индивидуальная оценка в экспертных центрах (IIb–C)	—
Отношение ЛСС/ПСС	Пре- и посттрикуспидальные дефекты: < 60% (IIa–C)	—	Гемодинамика ДМПП, ДМЖП или ОАП: < 1/3 (I) 1/3–2/3 (IIb)

Примечание (Note): Курсивом приведены класс рекомендации и уровень доказательности. * — пациент считается операбельным только при соблюдении всех указанных критериев рекомендации (Class of recommendation and level of evidence in italics. * — the patient is considered operable only if all the specified criteria are met).

ей магистральных сосудов, ДМЖП и необратимой легочно-сосудистой болезнью может быть рассмотрено паллиативное предсердное переключение, при которых гипоксемия значительно уменьшается, а ДМЖП сохраняется открытым для обеспечения перекрестного или вено-артериального сброса крови (табл. 6.1.3.) [1, 2, 19, 198]. Создаваемая при этом гемодинамика идентична синдрому Эйзенменгера при изолированном ДМЖП.

У взрослых пациентов с неоперабельными ВПС и клапанной патологией может быть рассмотрена коррекция клапанной патологии (пластика/ протезирование) без закрытия ДМЖП, что приводит к компенсации сердечной недостаточности и устранению посткапиллярного компонента ЛГ [1, 2, 11, 198]

6.1.4. Паллиативные эндоваскулярные вмешательства при осложнениях ЛГ у пациентов с ВПС

У взрослых пациентов с ВПС, ЛГ и клинически значимым кровохарканьем целесообразна катетеризация сердца с аортографией, а при выявлении системно-легочных коллатеральных артерий – их эндоваскулярная эмболизация [1, 4, 9, 19].

У взрослых пациентов с ВПС, ЛГ и клинически признаками ишемии миокарда целесообразна катетеризация сердца с селективной коронарографией, а при выявлении гемодинамически значимой компрессии левой коронарной артерии дилатированным легочным стволом может быть рассмотрено эндоваскулярное стентирование левой коронарной артерии [2, 4, 5, 19, 199].

Предсердную септостомию следует рассмотреть у пациентов после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС, имеющих ЛГ III-IV ФК, частые синкопе и/или тяжелую правожелудочковую сердечную недостаточность, рефрактерную к максимально возможной ЛАГ-специфической терапии или при недоступности последней (табл. 6.1.3.) [1, 2, 7, 9, 19, 200–202]. Общий принцип септостомии — создание и длительное сохранение межпредсердного сообщения с такой величиной право-левого сброса, которая обеспечивает декомпрессию правых отделов сердца и увеличивает преднагрузку

левых без выраженной гипоксемии. К настоящему времени опубликована серия работ по имплантации в межпредсердную перегородку поддерживающих заданный диаметр сообщения устройств [1, 19, 200–202]. Процедура противопоказана при давлении в ПП выше 20 мм рт. ст. и SatO_2 в покое менее 85% [1, 19].

6.1.5. Трансплантация легких

У взрослых пациентов с различными формами ЛГ при ВПС ФК III-IV при отсутствии ответа на максимальную ЛАГ-специфическую терапию и быстром прогрессировании ЛАГ следует рассмотреть трансплантацию легких. У больных с синдромом Эйзенменгера решение о сроках трансплантации следует принимать взвешенно ввиду относительно удовлетворительной естественной выживаемости [1, 2, 9, 203, 204, 205]. Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких при синдроме Эйзенменгера при «простых» ВПС методом выбора может быть трансплантация легких с одновременной коррекцией порока. Однако лучшие исходы наблюдаются при трансплантации комплекса сердце–легкие [1, 9, 17, 203, 204]. Краткосрочный и долгосрочный прогноз после трансплантации у пациентов с синдромом Эйзенменгера и ЛАГ другой этиологии сопоставимы. За последнее годы улучшились результаты лечения: 5- и 10-летняя выживаемость достигла 52–75% и 45–66%, соответственно [203, 204].

6.2. Общие рекомендации

Общие мероприятия и стандартное лечение у больных ЛГ при ВПС соответствуют таковым у всех категорий пациентов с повышенным ДЛА [1, 2, 4, 5, 9, 17]. Немедикаментозные мероприятия играют важную роль в ведении больных и позволяют снизить риск клинического ухудшения. Пребывание в высокогорье, наступление беременности; воздействие высокой температуры или влажности, ведущей к дилатации сосудов и гипотонии; чрезмерное напряжение, значительные изменения внутрисосудистого объема сопряжены с риском осложнений у больных с ЛГ при ВПС.

Таблица 6.1.3. Паллиативные хирургические и эндоваскулярные вмешательства у взрослых с ВПС и ЛГ
Table 6.1.3. Palliative surgery and endovascular interventions in adults with CHD and PH

Рекомендации	Класс рекомендации/ уровень доказательности
Паллиативные хирургические вмешательства при некоторых ВПС с ЛГ	
У взрослых пациентов с транспозицией магистральных сосудов, ДМЖП и необратимой легочно-сосудистой болезнью может быть рассмотрено паллиативное предсердное переключение без закрытия ДМЖП [2, 17, 19, 198].	IIb-C
У взрослых пациентов с ВПС, необратимой легочно-сосудистой болезнью и клапанной патологией может быть рассмотрена коррекция клапанной патологии (пластика/протезирование) без закрытия ДМЖП [2, 17, 19].	IIb-C
Паллиативные эндоваскулярные вмешательства при осложнениях ЛГ у пациентов с ВПС	
У взрослых пациентов с ВПС, ЛГ и клинически значимым кровохарканьем следует рассмотреть эндоваскулярную эмболизацию системно-легочных коллатеральных артерий [2, 17, 19].	IIa-C
У взрослых пациентов с ВПС, ЛГ и клинически и гемодинамически значимым стенозом левой коронарной артерии вследствие ее экстравазальной компрессии дилатированной ЛА может быть рассмотрено эндоваскулярное стентирование левой коронарной артерии [4, 17, 19, 199].	IIb-C
У взрослых пациентов после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС, имеющих ЛГ III-IV ФК, частые синкопе и/или тяжелую правожелудочковую недостаточность, рефрактерную к максимальной ЛАГ-специфической терапии, а также при недоступности ЛАГ-специфической терапии следует рассмотреть предсердную септостомию [1, 2, 17, 19, 200–202].	IIa-C

Физическая активность у больных с ЛГ при ВПС в повседневной жизни должна соответствовать допустимому уровню: не провоцировать развития выраженных клинических симптомов — одышки, головокружений/ синкопе, болей в груди. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме (табл. 6.2.1.) [1, 4, 5, 206–209]. Выполнение ежедневных дозированных физических нагрузок способствует улучшению качества жизни и клинической симптоматики. Пациентам рекомендуется поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры. Улучшению показателей физического статуса больных способствуют специальные программы по реабилитации под тщательным медицинским контролем.

Беременность у пациентов с ЛАГ-ВПС сопряжена с высоким риском смертности, особенно в пери-/послеродовом периоде из-за гемодинамических нарушений и осложнений в виде кровотечений. Наиболее частые сценарии материнской летальности включают острую правожелудочковую недостаточность, инсульт вследствие парадоксальной эмболии из-за внутрисердечного шунтирования. Часто отмечаются преждевременные роды и задержка роста плода [1, 4, 210–212]. Согласно современным рекомендациям беременность противопоказана пациенткам ЛАГ в связи с высокой материнской смертностью (30–50%). Беременность у пациенток с цианозом при отсутствии ЛГ сопряжена со значительным риском для матери и плода. $SpO_2 < 85\%$ и гемоглобин > 200 г/л являются наиболее важными предикторами материнской летальности [2, 17]. Цианоз представляет значительный риск для плода: при сатурации кислорода $< 85\%$ маловероятно рождение живого ребенка ($< 12\%$) [210]. В случае беременности больная должна быть предупреждена о высоком риске летального исхода и необходимости прерывания беременности.

Всем пациенткам репродуктивного возраста должны быть рекомендованы меры контрацепции (табл. 6.2.2.) [1, 9, 23, 210]. Предпочтительно использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации. Барьерные методы безопасны, но не обеспечивают надежной контрацепции. Препараты прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, этоноргестрел) эффективны и безопасны в связи с отсутствием потенциального риска, связанного с применением эстрогенов. Бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов, поэтому для достижения надежного эффекта целесообразно сочетать два метода контрацепции. Возможно применение интравагинальных препаратов.

Заместительная гормональная терапия показана пациенткам с ЛГ при ВПС в постменопаузе при выраженных климактерических симптомах в условиях адекватной антикоагулянтной терапии [1, 5, 23].

Путешествия. Авиаперелеты на высоте до 1500 м обычно хорошо переносятся пациентами [1, 2, 4, 9]. Следует учитывать риски, связанные со стрессом, обезвоживанием, приемом алкогольных напитков, предпринимать меры по профилактике тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Пребывание на большой высоте (> 2500 м) больным не рекомендуется, при необходимости следует рассматривать постепенное восхождение.

Больным ЛГ с парциальным давлением O_2 в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) во время авиаперелетов необходимо проводить оксигенотерапию (табл. 6.2.2.) [1, 4]. Скорость 2–3 л/мин достаточна для повышения давления кислорода до уровня соответствующего уровню моря.

Всем пациентам, выезжающим в другие страны, следует иметь при себе медицинские документы, данные о местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, необходимую контактную информацию.

Психологическая помощь. ЛГ оказывает существенное влияние на физическое, психологическое, социальное, эмоциональное состояние больных [1, 4, 9, 213]. Пациенты испытывают существенные ограничения в выполнении физических нагрузок. Информация о тяжести заболевания, полученная больными из немедицинских источников, приводит к повышенной тревоге или депрессии, что существенно снижает качество жизни. Для адаптации пациентов в жизни и обществе, понимания своей болезни показана помощь психолога или психиатра, поддержка семьи, пациентских организаций (табл. 6.2.2.).

Профилактика инфекционных заболеваний. Возникновение пневмонии усугубляет течение заболевания, требует во всех случаях быстрой диагностики и немедленного начала эффективного лечения. Следует рекомендовать пациентам вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции (табл. 6.2.2.) [1, 2, 4, 9]. Всем пациентам с ВПС показана профилактика инфекционного эндокардита.

Профилактика воздушной эмболии при использовании венозного доступа с использованием воздушного фильтра показана всем больным с синдромом Эйзенменгера [2].

Хирургическая помощь. Проведение хирургических вмешательств у больных ЛАГ сопряжено с высоким риском осложнений, особенно при ФК IV (ВОЗ), а также в случае торакальной или абдоминальной операции. Предпочтительным видом анестезиологического пособия является местная, проводниковая или эпидуральная анестезия, которая переносится лучше, чем общая (табл. 6.2.2.) [1, 23, 214, 215]. Необходимо заранее осуществлять перевод больных с пероральной антикоагулянтной терапии на подкожное или внутривенное введение препаратов. В послеоперационном периоде больным с ЛГ обязательно проводится профилактика тромбозов глубоких вен голеней [5, 214, 215].

Таблица 6.2.1. Рекомендации по физической активности
Table 6.2.1. Physical Activity Recommendations

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Больным с ЛГ при ВПС рекомендуются ежедневные дозированные и регулируемые физические нагрузки, не вызывающие усугубления клинической симптоматики [1, 4, 9, 81]	IIa	B
Больным с ЛГ при ВПС, получающим адекватную терапию, рекомендовано проведение реабилитации для улучшения физического статуса в рамках специальных программ под постоянным медицинским контролем [1, 4, 9]	IIa	B
Больным с ЛГ при ВПС не рекомендуются чрезмерные физические нагрузки [1, 4, 9]	III	C
Больным с ЛГ при ВПС не рекомендуются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме [1]	III	C
Больным с ЛГ при ВПС не рекомендуются физические нагрузки, которые провоцируют выраженную одышку, синкопе, боли в груди [1]	III	C

Контроль уровня гемоглобина. Пациенты крайне чувствительны к снижению уровня гемоглобина в крови, поэтому даже легкая анемия требует быстрого эффективного лечения. Пациенты с ЛГ при ВПС часто имеют дефицит железа, необходим регулярный мониторинг уровня сывороточного железа и гемоглобина в связи с потенциальным влиянием железодефицита на переносимость физических нагрузок и смертность [1, 2, 4, 23, 216]. У пациентов с синдромом Эйзенменгера вторичный эритроцитоз, как компенсаторный механизм, направлен на увеличение доставки кислорода к тканям, что требует адекватных запасов железа. Оптимальные методы восполнения дефицита

железа в этих условиях остаются спорными в связи с риском чрезмерного эритропоэза и симптомов гипервязкости [2].

Гемоксфузии больным с ЛГ при ВПС не показаны, поскольку вызывают или усугубляют железодефицитное состояние, могут быть связаны с повышенным риском инсульта. При уровне гематокрита > 65% и наличии симптомов, указывающих на повышенную вязкость крови (головные боли, нарушение концентрации внимания), показаны кровопускания с возмещением объема циркулирующей крови и возвратом плазмы, что следует проводить с осторожностью, учитывая развитие возможного дефицита железа [2, 23, 81].

Таблица 6.2.2. Рекомендации по общим мероприятиям

Table 6.2.2. Recommendations for general activities

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется иммунизация против гриппа и пневмококковой инфекции пациентам с ВПС и ЛГ для предупреждения прогрессирования заболевания на фоне интеркуррентной инфекции [1, 4, 9, 81].	I	C
Пациентам с ЛГ при ВПС рекомендована помощь психолога [1, 4, 9].	I	C
При использовании венозного доступа у больных с синдромом Эйзенменгера рекомендована тщательная профилактика эмболии [1, 2, 4, 9].	I	C
Рекомендуется дополнительное назначение кислорода при авиаперелетах пациентам с ВПС и ЛГ при функциональном классе III–IV (ВОЗ), парциальном давлении O ₂ в артериальной крови < 8 кПа (60 мм рт. ст.) [1, 4, 9, 81].	IIa	C
При плановых хирургических вмешательствах пациентам с ВПС и ЛГ рекомендуется регионарная анестезия для предупреждения осложнений [1, 2, 81].	IIa	C
Пациенткам с ЛГ при ВПС противопоказана беременность [1, 4, 9, 210].	III	C
При наступлении беременности пациенткам с ВПС при наличии ЛГ и цианоза рекомендуется искусственное прерывание [9, 210].	I	C
Рекомендуется использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации пациенткам с ЛГ при ВПС в репродуктивном периоде [1, 9, 81, 210].	I	C
Заместительная гормональная терапия рекомендуется пациенткам ЛГ в постменопаузе при выраженных климактерических симптомах на фоне адекватной антикоагулянтной терапии [1, 4, 81, 210].	IIa	B

Таблица 6.2.3. Профилактические меры для предотвращения риска осложнений у пациентов с цианотичными ВПС [2]

Table 6.2.3. Preventive measures to prevent the risk of complications in patients with cyanotic CHD [2]

Следует избегать:	Другие стратегии снижения риска включают:
Беременность у пациенток с синдромом Эйзенменгера или пациенток с цианозом без ЛАГ с насыщением артериальной крови кислородом <90%	Консультации по контрацепции при каждом посещении клиники
Эстроген-содержащие контрацептивы	
Дефицит железа и железодефицитная анемия (необоснованные флеботомии)	Железосодержащие препараты при дефиците железа и железодефицитной анемии
Неадекватная антикоагулянтная терапия	Консультация кардиолога перед назначением любого лекарственного препарата и выполнением любой хирургической / интервенционной процедуры
Инфекционное заболевание (рекомендуется вакцинация против гриппа и пневмококка)	Незамедлительная антибактериальная терапия в случае инфекционных заболеваний
Обезвоживание	Осторожное использование или отказ от лекарственных средств, нарушающих функцию почек
Курение, наркомания, чрезмерное употребление алкоголя	
Трансвенозный ЭКС/ИКД	
Чрезмерная физическая нагрузка	Использование воздушного фильтра во внутривенной инфузии для предотвращения воздушной эмболии
Резкое воздействие тепла (сауна, гидромассажная ванна или горячий душ) или экстремального холода	

При наличии дефицита железа ($MCV < 80$ мкл, снижении сывороточного железа) следует проводить терапию железосодержащими препаратами в условиях тщательного наблюдения. При выраженном дефиците железа и анемии может потребоваться переливание крови.

Профилактические меры для предотвращения риска осложнений у пациентов с цианотичными ВПС суммированы в табл. 6.2.3.

6.3. Лекарственная терапия

У больных ЛГ при ВПС проводится поддерживающая (диуретики, оральные антикоагулянты и дезагреганты, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), простаиноиды, агонисты рецепторов простаглицина [1, 2, 7]. Из-за сложности терапии ЛАГ и возможного изменения режима приема препаратов необходимо контролировать приверженность пациентов к лечению.

6.3.1. Поддерживающая терапия

Диуретики рекомендуются во всех случаях ПЖ сердечной недостаточности, позволяют улучшить клиническое состояние больных (табл. 6.3.1.). Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения артериального давления [1, 4, 5, 217]. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20–120 мг/сутки, этакриновая кислота 50–100 мг/сутки, торасемид 5–20 мг/сутки. Целесообразно назначение антагонистов альдостерона: верошпирон 25–150 мг, эплеренон 25–50 мг, а также ацетазоламида курсами в течение 3 дней. Во всех случаях назначения диуретиков требует тщательного контроля за уровнями электролитов крови и состоянием почечной функции [1, 23, 81].

Оральные антикоагулянты при ЛАГ на фоне ВПС в отличие от ИЛГ назначаются на основании индивидуальной оценки соотношения риск/польза [1, 4, 218]. Как правило, антикоагулянтная терапия не назначается из-за возможного риска кровотечений из расширенных бронхиальных артерий, а также тромбоцитопении.

По мнению экспертов, при отсутствии значимого кровохарканья лечение пероральными антикоагулянтами может быть рассмотрено у больных с фибрилляцией предсердий, тромбозом ЛА или симптомами сердечной недостаточности.

Пациенты с ВПС имеют повышенный риск тромбоэмболических событий, но данные по профилактическому применению антикоагулянтов ограничены. У пациентов с внутрисердечной реципрокной тахикардией (ВПРТ) или фибрилляцией предсердий шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED являются полезными у взрослых пациентов с приобретенными пороками сердца, однако при ВПС полученные баллы следует применять в сочетании с индивидуально оцениваемыми рисками [2, 18, 218–221]. Традиционно антагонист витамина К варфарин используется для профилактики тромбоэмболических осложнений и составляет основу медикаментозной терапии (табл. 6.3.1.). При назначении варфарина целевые значения МНО составляют 2,0–2,5, более высокое целевое МНО рассматривается при наличии других факторов риска [1, 4, 5, 81]. Следует обратить внимание на то, что ложновысокие значения МНО могут определяться при высоком гематокрите. Для вторичной профилактики оральные антикоагулянты рекомендуются пациентам с тромбоэмболическим событием, внутрисердечным или внутрисосудистым тромбозом, фибрилляцией предсердий.

У пациентов с ВПС прямые оральные антикоагулянты потенциально являются безопасными и эффективными при отсутствии механических клапанов или тяжелого митрального стеноза [2, 19, 222]. Антикоагулянтная терапия рекомендуется при пароксизмальной и постоянной фибрилляции предсердий/ВПРТ у пациентов с умеренным/тяжелым ВПС. У пациентов с легким ВПС следует использовать показатели CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED в соответствии с общими рекомендациями [2, 18].

После операции Фонтана эффективность антикоагулянтной терапии не изучена. Риск кровотечения следует учитывать и сопоставлять с риском тромбозов, особенно у пациентов с цианозом.

Оксигенотерапия рекомендуется всем больным ЛГ с ВПС при наличии десатурации в покое $SpO_2 < 90\%$ (табл. 6.3.1.). Поддерживающую кислородотерапию следует рассматривать при

Таблица 6.3.1. Поддерживающая терапия

Table 6.3.1. Supportive care

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Больным ЛГ и ВПС с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости рекомендуется назначение диуретиков [1, 4, 9, 81].	I	C
При отсутствии клинически значимого кровохарканья рекомендуется назначение варфарина больным с ЛГ и ВПС при наличии фибрилляции предсердий, тромбозов или хронической сердечной недостаточности с достижением МНО 2,0–2,5 [1, 4, 9, 81].	IIa	B
Назначение прямых оральных антикоагулянтов рекомендуется пациентам с ЛГ при ВПС при невозможности назначения варфарина [1, 4, 9].	IIb	C
Назначение дезагрегантов не рекомендуется больным с ЛГ при ВПС при отсутствии соответствующих показаний [1, 4, 9].	III	C
Длительная постоянная терапия O_2 рекомендуется больным ЛГ с ВПС при парциальном давлении O_2 в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) [1, 4, 9].	I	C
Лечение анемии/дефицита железа рекомендуется всем больным ЛГ при ВПС [1, 4, 9].	IIb	C
Назначение дигоксина рекомендуется больным ЛГ при ВПС с наджелудочковыми тахикардиями для урежения желудочкового ритма [4, 9, 17].	IIb	C
Назначение БКК, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, β -адреноблокаторов, ивабрадина не рекомендуется больным с ЛГ и ВПС при отсутствии сопутствующей патологии — артериальной гипертензии, ИБС, левожелудочковой сердечной недостаточности [1, 4, 9].	III	C
Назначение БКК не рекомендуется больным с синдромом Эйзенменгера [1, 9, 19].	III	C

условии, если она приводит к повышению сатурации O_2 артериальной крови (SpO_2) и облегчает клиническую симптоматику [1, 4, 223]. Рекомендуется больным с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких на протяжении не менее 15 часов в сутки [9, 81, 224]. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке.

Сердечные гликозиды и инотропные препараты

Ключевым механизмом развития и прогрессирования сердечной недостаточности у больных ЛГ с ВПС является снижение сократительной способности ПЖ (табл. 6.3.1.) [2, 5, 17, 225]. Назначение дигоксина 0,125–0,25 мг/сутки рекомендуется для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях [5, 23, 226]. Для улучшения СВ применяются инотропные препараты (добутамин, милринон, левосимендан) и, при необходимости, для поддержания артериального давления (норэпинефрин) [1, 5, 23]. Инотропная поддержка в ряде случаев позволяет достичь стабилизации состояния больных.

БМК и др.

Эффективность и безопасность БМК в высоких дозах при ЛГ на фоне ВПС не доказана. В качестве дополнительной терапии этот класс препаратов применяется при сопутствующей артериальной гипертензии или ИБС [1, 9, 23]. Препаратами выбора являются дигидропиридиновые производные или, при склонности к тахикардии, дилтиазем. Эффективность терапии ингибиторами АПФ или сартанами, β -адреноблокаторами, ивабрадином в лечении пациентов с ЛАГ-ВПС, в том числе с синдромом Эйзенменгера, не доказана.

6.3.2. Специфическая терапия

Специфическая терапия составляет основу медикаментозной терапии пациентов с ЛАГ вследствие ВПС. Современные ЛАГ-специфические препараты воздействуют на три патогенетические мишени заболевания — гиперактивацию системы ЭТ-1 (АРЭ); дефицит NO-циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) — ИФДЭ5 и стимуляторы рГЦ; дефицит простаглицлина (ПЦ) (аналоги простаглицлина (простаноиды) и агонисты рецепторов простаглицлина (селексипаг). Они обладают не только вазодилаторным действием, но и дополнительными свойствами — цитопротективным, антипролиферативным, антифибротическим, дезагрегантным и т.д. [1, 2, 5, 11, 19, 227, 228].

Специфическая терапия направлена на улучшение/стабилизацию клинического состояния пациентов, переносимости физических нагрузок, гемодинамических параметров, показателей качества жизни, замедление темпов прогрессирования заболе-

вания, снижение потребности в госпитализациях по причине ЛГ, улучшение прогноза (табл. 6.3.2.). К настоящему времени завершено значительное число клинических исследований специфических легочных вазодилаторов у пациентов с ВПС и прекапиллярной ЛГ и/или легочной сосудистой болезнью (приложение 4) [2, 19, 227–230].

Лишь три из зарегистрированных в странах Евразийского сообщества специфических легочных вазодилаторов (бозентан, мацитант и селексипаг) имеют показания «ЛАГ, ассоциированная с ВПС и синдромом Эйзенменгера», или «ЛАГ, ассоциированная с корригированными простыми ВПС», в инструкциях по применению [231–234]. Специфическая терапия в других подгруппах ЛГ при ВПС и другими препаратами при наличии достаточной доказательной базы пока остается off-label.

В большинство РКИ включались больные с резидуальной ЛАГ спустя 1–2 года после коррекции ВПС, в некоторые — с синдромом Эйзенменгера [2, 7, 19, 229, 235–239]. Пациенты с малыми дефектами также включались в РКИ при ЛАГ. Спорным остается вопрос о целесообразности ЛАГ-специфической терапии у больных с ВПС, ЛАГ и преимущественно лево-правым сбросом [2, 19, 227, 229]. При очевидных противопоказаниях к ЛАГ-специфической терапии у операбельных пациентов ввиду увеличения лево-правого сброса, потенцирования недостаточности кровообращения и темпов развития легочной сосудистой болезни, противоречива возможность такой терапии и у неоперабельных больных, с одной стороны, некоторое увеличение лево-правого сброса в покое и у неоперабельных пациентов может иметь отрицательные последствия; с другой стороны, рост легочного кровотока при физической нагрузке может способствовать улучшению функционального состояния и качества жизни. При наличии сообщений об успешной хирургической коррекции ранее неоперабельных или «пограничных» ВПС у взрослых после курса ЛАГ-специфической терапии отношение к этой тактике остается критичным [2, 11, 18, 19].

Антагонисты рецепторов эндотелина

Эндотелин-1 (ЭТ-1) — пептид эндотелиального происхождения, обладающий мощным длительным вазоконстриктивным действием, который вызывает пролиферацию, дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ [4, 5, 240, 241]. У пациентов с ЛАГ доказана повышенная экспрессия и избыточная продукция ЭТ-1 в системе легочных сосудов, что приводит к увеличению ЛСС и обструкции легочного кровотока. Активация системы эндотелина у пациентов ЛАГ-ВПС показана при изучении концентраций ЭТ-1 в плазме крови и легочной ткани [5, 9, 23].

Таблица 6.3.2. Режим специфической терапии ЛАГ-ВПС в зависимости от степени риска

Table 6.3.2. The regimen of specific therapy for PAH-CHD depending on the degree of risk

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Пациентам с прекапиллярной ЛГ после коррекции ВПС с низким или промежуточным риском рекомендуется начальная пероральная комбинированная терапия или последовательная комбинированная терапия [1,2,4,9,11,19].	I	C
ЛАГ-специфическая терапия рекомендована больным: 1) с синдромом Эйзенменгера; 2) с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС; 3) с малыми дефектами; 4) после операции Фонтена и создания двунаправленного кавопульмонального анастомоза без дополнительных источников легочного кровотока при отсутствии дисфункции системного желудочка [1,2,4,9,11,19].	I/IIa	C
Пациентам с прекапиллярной ЛГ после коррекции ВПС и высоким риском летальности/прогрессирования ЛАГ рекомендуется начальная комбинированная терапия, включая ингаляционный илопрост [1,19].	I	C
При сохранении промежуточного риска летальности на фоне специфической монотерапии рекомендуется последовательная комбинированная терапия [1,2,4,9,11,19].	I	A/B

Широкий спектр патологических эффектов позволяет рассматривать ЭТ-1 в качестве потенциальной мишени для терапевтического воздействия с помощью АРЭ. Эффекты ЭТ-1 реализуются за счет воздействия на рецепторы типа А (ЭТА) гладкомышечных клеток и типа В (ЭТВ) эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Активация обоих типов рецепторов гладкомышечных клеток оказывает вазоконстрикторный и митогенный эффекты. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции NO и ПЦ. В клинической практике применяются АРЭ, блокирующие одновременно оба типа рецепторов (бозентан, мацитентан) или селективно ЭТА-рецепторы (амбризентан) [4]. По химической структуре различают сульфонамидные производные — бозентан и мацитентан, и несальфонамидное производное амбризентан. Бозентан является наиболее детально изученным препаратом, применяемым для лечения ЛАГ-ВПС [2, 4, 18, 227, 229].

Бозентан — первый неселективный препарат класса АРЭ с доказанной эффективностью при ИЛГ, синдроме Эйзенменгера, ЛАГ-СЗСТ по данным 6 РКИ (пилотное исследование 351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2) [1, 2, 19, 81, 240–242]. Лечение способствует улучшению переносимости физических нагрузок, ФК, гемодинамических и ЭхоКГ-параметров, увеличению времени до клинического ухудшения [1, 19, 229, 240–242].

В многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании BREATHE-5 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy) 54 пациента с синдромом Эйзенменгера ФК III (ВОЗ) получали бозентан или плацебо. При назначении бозентана в течение 16 недель снижались ЛСС (первичная конечная точка) ($-472 \text{ дин} \times \text{сек}/\text{см}^5$, $p=0,038$) и срДЛА ($-5,5 \text{ мм рт. ст.}$, $p=0,036$). 35% пациентов в группе бозентана и 13% в группе плацебо отметили улучшение, по крайней мере, на 1 ФК. В группе бозентана отмечался прирост дистанции в Т6МХ на 12,1%, в группе плацебо — уменьшение на 2,7%. Наиболее частыми побочными явлениями были периферические отеки, которые встречались у 19% пациентов, получавших бозентан [243].

В открытой фазе BREATHE-5 продолжительность лечения была увеличена до 40 недель у пациентов, завершивших 16-недельное наблюдение. Пациенты из группы плацебо получали бозентан в течение 24 недель, что привело к приросту дистанции в Т6МХ на $33,2 \pm 23,9 \text{ м}$; в группе бозентана отмечался дополнительный прирост на $6,7 \pm 10,0 \text{ м}$, суммарно за весь период наблюдения $+61,3 \pm 8,1 \text{ м}$. К финалу исследования 64,9% больных достигли ФК II, у 35,1% сохранялся ФК III [244]. Таким образом, результаты исследования BREATHE-5 позволили рекомендовать бозентан для лечения пациентов с синдромом Эйзенменгера при наличии ФК III (ВОЗ) [1, 2, 9, 227, 229, 239].

В РКИ EARLY терапия бозентаном приводила к снижению ЛСС (первичная конечная точка), срДЛА, NT-proBNP, повышению СИ и удлинению времени до клинического ухудшения [245].

В открытых одноцентровых исследованиях когорту исследования взрослых пациентов с синдромом Эйзенменгера вследствие ВПС, не связанных с ДМПП/ДЖМП, в том числе со сложными ВПС, показано улучшение функциональных возможностей или гемодинамики через несколько месяцев лечения АРЭ [11, 19, 246–252].

Рекомендуется назначение бозентана в стартовой дозе 62,5 мг два раза в сутки с увеличением дозы до 125 мг два раза через 4 недели после контроля ферментов печени. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом гепатотоксического эффекта бозентана является дозозависимая конкуренция с переносчи-

ком желчных кислот, что приводит к их задержке в гепатоцитах. Терапия бозентаном требует ежемесячного контроля уровня трансаминаз в крови [1, 4, 81, 231, 232].

Бозентан может вызывать развитие анемии, что требует контроля гемоглобина и гематокрита крови, а также задержку жидкости с развитием периферических отеков [1, 5, 9, 231, 232]. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция — двойная при назначении гормональных контрацептивов. Препарат обладает тератогенным эффектом [1, 5, 9, 23].

В РФ, Республике Беларусь, Казахстане бозентан рекомендован для лечения пациентов ЛАГ с ФК II–IV (ВОЗ) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов, замедления темпов прогрессирования заболевания у взрослых и детей одного года (ИЛГ/наследуемая; ЛАГ при ВПС, в частности, при синдроме Эйзенменгера; ЛАГ вследствие системной склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких [1].

Амбризентан — селективный АРЭ. производное пропановой кислоты с доказанной эффективностью у пациентов ЛАГ с II–III ФК (ВОЗ) в виде улучшения клинической симптоматики, гемодинамических параметров, повышения толерантности к физическим нагрузкам, увеличения времени до развития клинического ухудшения по данным РКИ ARIES-1/2 [1, 9, 19]. В открытом проспективном, одноцентровом, неконтролируемом исследовании у 17 пациентов с синдромом Эйзенменгера через 163 ± 57 дня было выявлено достоверное улучшение дистанции в Т6МХ с $389 \pm 74 \text{ м}$ до $417 \pm 77 \text{ м}$ ($p=0,03$), 2 пациента из 15 улучшили ФК [4, 5].

Рекомендованная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки с титрацией дозы до 10 мг. Частота нарушений функции печени составляет 0,8–3%, что требует ежемесячного контроля печеночных ферментов [1, 4, 5, 23]. На фоне терапии амбризентаном чаще по сравнению с другими АРЭ возникают периферические отеки.

В РФ и Казахстане амбризентан показан для лечения больных ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) для улучшения переносимости физической нагрузки, замедления прогрессирования клинических симптомов [1].

Мацицентан — двойной АРЭ с тканевой специфичностью, который обладает наилучшим профилем эффективности и переносимости за счет оптимизированных физико-химических свойств [1, 5, 9, 239, 253]. В РКИ SERAPHIN (Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome) у 742 пациентов с ЛАГ мацитентан в дозе 3 мг (ОР 0,70 (97,5% ДИ, 0,52–0,96; $p=0,01$) и 10 мг (ОР 0,55 (97,5% ДИ, 0,39–0,76; $p=0,001$) в сравнении с плацебо способствовал снижению риска прогрессирования заболевания/смерти (первичная конечная точка) на 30% и 45%, соответственно; улучшению Т6МХ и ФК, а также удлинению времени до летального исхода или госпитализации вследствие ЛАГ [4, 253].

Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ MAESTRO (Macitentan in Eisenmenger Syndrome to Restore Exercise Capacity) ($n=226$) было досрочно завершено в связи с отсутствием достоверной положительной динамики в дистанции Т6МХ через 16 недель терапии мацитентаном 10 мг в сутки в сравнении с плацебо у больных с ЛАГ-ВПС. Вместе с тем было достигнуто 20%-снижение уровня NT-proBNP ($p=0,006$) и индекса ЛСС: $-409,8 \text{ дин сек}/\text{см}^5/\text{м}^2$ против $+79,4 \text{ дин сек}/\text{см}^5/\text{м}^2$ в группе плацебо ($p=0,018$) [254]. Когорта пациентов в исследовании была крайне неоднородной по целому спектру показателей: помимо взрослых пациентов включались дети в возрасте до 16 лет, различная расовая принадлежность, большое количество пациентов со сложными врожденными пороками, синдромом Дауна, что вероятно стало причиной недостаточной эффективности исследуемого препарата.

Мацитентан рекомендуется в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Частота повышения уровня трансаминаз не отличалась от плацебо; у 4,3% пациентов, получавших 10 мг мацитентана, было показано снижение гемоглобина в крови ≤ 8 г/л [1, 233].

В РФ мацитентан показан для длительного лечения пациентов ЛАГ с ФК II-III — при ИЛГ/наследуемой ЛАГ; ЛАГ с компенсированным неосложненным ВПС; ЛАГ-СЗСТ для предотвращения прогрессирования ЛАГ (смерть, потребность в назначении в/в или п/к простаноидов, клиническое ухудшение ЛАГ (уменьшение дистанции в Т6МХ, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ-специфической терапии) в виде монотерапии или в комбинации (табл. 6.3.4., 6.3.5.) [1, 4, 9].

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Силденафил — мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы 5 типа, предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ [1, 5, 255]. Фосфодиэстераза 5 типа — фермент, присутствующий в высокой концентрации в легких. ИФДЭ5 блокируют действия фермента с увеличением цГМФ, что способствует релаксации легочных сосудов; обладают антипролиферативным эффектом.

Пациенты с резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции ВПС были включены в РКI SUPER-1 (Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension) по применению силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, что приводило к улучшению Т6МХ (первичная конечная точка), ФК, срдЛА и ЛСС [4, 255]. Описаны редкие побочные эффекты препарата — головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия [1, 4, 5, 23].

Терапия ИФДЭ5 у взрослых пациентов с синдромом Эйзенменгера имеет ограничения, связанные с отсутствием доказательной базы: имеются данные нескольких открытых проспективных исследований и крупного одноцентрового ретроспективного регистра [4, 256, 256–258]. Эти исследования предполагают эффективность в отношении функционального статуса и параметров гемодинамики при назначении силденафила в различных дозах в течение периодов наблюдения различной длительности.

В рандомизированном перекрестном исследовании по изучению комбинированной ЛАГ-специфической терапии ИФДЭ5 и АРЭ у взрослых с синдромом Эйзенменгера или ИЛГ наблюдалось улучшение SatO₂ без существенной динамики функционального статуса и параметров гемодинамики [4, 259].

В РФ, Республике Беларусь, Казахстане, Кыргызстане для лечения больных с ЛАГ одобрен силденафил. Рекомендованная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки (табл. 6.3.4.). В клинической практике у ряда больных требуется повышение дозы до 40–80 мг 3 раза в сутки [1, 9].

Стимуляторы гуанилатциклазы

Риоцигуат является единственным представителем класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, одобренным по показанию ЛГ. Препарат имеет двойной механизм действия:

независимо от уровня эндогенного NO напрямую стимулирует рГЦ и повышает чувствительность фермента к NO [1, 4, 5, 23, 260–262]. За счет повышения уровня цГМФ риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, воспаления и фиброза, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ [262, 263].

В двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях (PATENT-1/2) продемонстрировано улучшение Т6МХ в группе риоцигуата против плацебо у больных с ЛАГ (первичная конечная точка), индекса одышки по Боргу, ФК, ЛСС, NT-proBNP и удлинение времени до клинического ухудшения [4, 260, 264].

При анализе подгруппы пациентов с ЛАГ-ВПС после коррекции дефекта (n=35) в исследовании PATENT-1 было показано, что пациенты, получавшие риоцигуат в низкой (1,5 мг) или высокой дозе (2,5 мг) три раза в день, достигали значительного улучшения (>10%) с приростом дистанции в Т6МХ (39±60 м против 0±42 м в группе плацебо) и снижения ЛСС от исходного (-250±410 против -66±632 дин·сек/см⁵/м² в группе плацебо), снижение срдЛА более чем на 20% в обеих группах. Кроме того, было выявлено значимое снижение уровня NT-proBNP (-164±317 пг/мл против -46±697 пг/мл в группе плацебо). В исследовании PATENT-2 18,3% пациентов с ЛАГ-ВПС отметили прирост дистанции в Т6МХ, у 32% пациентов улучшился ФК (ВОЗ), 60% больных сохранили прежний ФК, 8% — ухудшили ФК [265].

Риоцигуат одобрен для лечения ЛАГ и неоперабельных/ резидуальных форм хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Риоцигуат рекомендуется в начальной дозе 1 мг три раза в сутки. Каждые 2 недели доза препарата титруется на 0,5 мг три раза под контролем артериального давления и переносимости до максимальной дозы 2,5 мг три раза в сутки.

Риоцигуат одобрен в РФ и Казахстане для лечения больных с ЛАГ с целью улучшения переносимости физических нагрузок и предотвращения прогрессирования (табл. 6.3.4.) [1].

Простаноиды

Простагландин (простагландин I₂) — мощный эндогенный вазодилатор с антипролиферативным, цитопротективным, дезагрегантными свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов — уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции [1, 4, 5, 23]. У больных ЛАГ при ВПС доказано снижение экспрессии простагландинсинтазы в легочных артериях, что является обоснованием для применения аналогов ПЦ для лечения этой категории пациентов.

Илопрост — единственный химически стабильный аналог ПЦ в ингаляционной форме, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельной/ резидуальной ХТЭЛГ [1, 4, 9]. Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции [1, 266].

Механизм действия илопроста, как и других простаноидов, связан с активацией рецепторов простагландина I₂, экспрессия

Таблица 6.3.3. Выбор специфической терапии у пациентов с синдромом Эйзенменгера
Table 6.3.3. Choice of Specific Therapy in Patients with Eisenmenger's Syndrome

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендовано назначение бозентана пациентам с синдромом Эйзенменгера ФК III (ВОЗ) для улучшения функционального статуса и гемодинамических показателей [1, 4, 9, 11, 17, 19]	I	B
Для лечения больных с синдромом Эйзенменгера может рассматриваться назначение других АРЭ, ИФДЭ5 и простаноидов [1, 4, 9, 11, 17, 19]	IIa	C
Для лечения больных с синдромом Эйзенменгера может рассматриваться назначение комбинированной терапии [1, 4, 9, 11, 17, 19]	IIb	C

которых обнаруживается в клетках эндотелия, лейкоцитах и тромбоцитах [1, 81]. Илопрост вызывает вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов, обладает профибринолитической активностью, антипролиферативным, антифибротическим и противовоспалительным эффектами [5, 267].

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 эффективность илопроста оценивалась у 203 больных с ЛАГ различной этиологии [1, 9]. Повторные ингаляции в течение дня проводились 6–9 раз по 2,5–5 мкг на ингаляцию (в среднем до 45 мкг в сутки). Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, достоверно снижал ЛСС и частоту клинических событий. При использовании УЗ-небулайзеров длительность ингаляции составляет 5–10 мин. Илопрост отличается хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы и боли в челюсти [1, 5].

В РФ ингаляционный илопрост одобрен для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ. В Казахстане илопрост одобрен по показанию «лечение ЛАГ у взрослых пациентов с ФК III (ВОЗ) для улучшения переносимости физической нагрузки и симптомов» (табл. 6.3.4.) [1]. Препарат рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии.

Агонисты рецепторов простагличина

Селексипаг – первый селективный агонист рецепторов ПЦ для перорального назначения. В крупном РКИ GRIPHON по оценке клинических исходов у 1156 пациентов с ЛАГ лечение селексипагом в качестве монотерапии или в комбинации с АРЭ и/или ИФДЭ5 обеспечивало снижение риска наступления первичной конечной точки (смерть от всех причин, госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ, потребность в проведении трансплантации легких или предсердной септостомии, парентеральной терапии простаноидами или постоянной O_2 -терапии, клиническое ухудшение ЛАГ) на 40% (ОР 0,60; $p=0,0001$) по сравнению с плацебо [9, 268]. В исследование было включено 110 пациентов с ЛАГ-ВПС после коррекции ВПС, селексипаг показал снижение частоты госпитализаций и прогрессирования заболевания среди пациентов с ЛАГ, получавших препарат в течение 3 лет, но незначительное влияние на смертность. Отсутствие значимого прироста дистанции Т6МХ вероятно связано с наличием предшествующей ЛАГ-специфической терапии [269].

Начальная доза составляет 200 мкг 2 раза в сутки с дальнейшей титрацией до максимальной 1600 мкг 2 раза в сутки [1, 9]. Побочные эффекты (головная боль, головокружение, диспепсия) возникали у 14% больных в сравнении с 7% в группе плацебо [1, 234].

В РФ селексипаг рекомендуется для лечения пациентов ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) для предотвращения прогрессирования ЛАГ (смерть, потребность в назначении в/в или п/к простаноидов, клиническое ухудшение ЛАГ (уменьшение Д6МХ, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ-специфической терапии) в виде монотерапии или в комбинации (табл. 6.3.4.) [1, 234].

6.3.3. Применение специфической терапии в клинических группах пациентов с ЛАГ-ВПС

При 4-летнем наблюдении 229 пациентов с синдромом Эйзенменгера показана лучшая выживаемость при приеме ЛАГ-специфической терапии по сравнению с отсутствием лечения [2, 239]. Терапия бозентаном и/или силденафилом приводила к улучшению выживаемости у взрослых с синдромом Эйзенменгера по данным Немецкого национального регистра [187]. При анализе данных 340 пациентов с синдромом Эйзенменгера из центров Франции выявлено снижение событий прогрессирования ЛАГ на фоне терапии АРЭ, ИФДЭ5 и простаноидами [270]. В метаанализе 15 клинических исследований, из них 4 РКИ, у пациентов с синдромом Эйзенменгера при применении различных ЛАГ-специфических препаратов показано улучшение Т6МХ, индекса одышки по Боргу, ФК, срдЛА и ЛСС в течение 1-го года от начала терапии; для более длительной терапии аналогичные данные получены только для бозентана (табл. 6.3.3.) (раздел 1, приложение 4) [271].

Опасения относительно возможно большего снижения ПСС по сравнению с ЛСС и усиления вследствие этого право-левого сброса и гипоксемии при синдроме Эйзенменгера не подтвердились [19, 227–230, 244, 272, 273]. Спорным остается вопрос о целесообразности ЛАГ-специфической терапии у больных с ВПС, ЛАГ и преимущественно лево-правым сбросом. При очевидных противопоказаниях к ЛАГ-специфической терапии у операбельных пациентов ввиду увеличения лево-правого сброса, потенцирования недостаточности кровообращения и темпов развития легочной сосудистой болезни противоречива возможность такой терапии и у неоперабельных больных [2, 7, 19, 229]. С одной стороны, некоторое увеличение лево-правого сброса в покое и у неоперабельных пациентов может иметь отрицательные последствия; с другой стороны, рост легочного кровотока при физической нагрузке может способствовать улучшению функционального состояния и качества жизни. При наличии сообщений об успешной хирургической коррекции ранее неоперабельных или «пограничных» ВПС у взрослых после курса ЛАГ-специфической терапии (так называемый treat and-repair подход) отношение к этой тактике остается критическим [2, 7, 11, 19, 34, 44, 229, 274].

Таблица 6.3.4. Начальная монотерапия у больных ЛАГ-ВПС в странах Евразийского содружества
Table. 6.3.4. Initial monotherapy in patients with PAH-CHD in the countries of the Eurasian Commonwealth

Группы препаратов		Класс рекомендации / уровень доказательств						
		ФК II		ФК III		ФК IV		
Антагонисты рецепторов эндотелина	Амбризентан	I	A	I	A	IIb	C	Россия, Казахстан
	Бозентан	I	A	I	A	IIb	C	Беларусь, Казахстан, Россия
	Мацитентан	I	B	I	B	IIb	C	Россия
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа	Силденафил	I	A	I	A	IIb	C	Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Россия, Узбекистан
Стимуляторы гуанилатциклазы	Риоцигуат	I	B	I	B	IIb	C	Россия, Беларусь, Казахстан
Аналоги простагличина	Ингаляционный илопрост	—	—	I	B	IIb	C	Беларусь, Казахстан, Россия
Антагонисты рценпторов ПЦ	Селексипаг	I	B	I	B	—	—	Россия

Эффективность специфической терапии при ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции простых ВПС показана в ходе регистрационных РКИ, в том числе при анализе подгрупп пациентов (раздел 4, приложение 4). Многими авторами ЛАГ-специфическая терапия оценивалась в смешанных группах пациентов с разными формами ЛГ при ВПС (раздел 5, приложение 4) [229, 246, 257, 258, 269, 274, 288]. В систематическом обзоре 27 исследований ЛАГ-специфических препаратов, в том числе незарегистрированных в РФ, у взрослых с ВПС показано, что риоцигуат, бозентан, эпопростенол и силденафил улучшали функциональное состояние и гемодинамику без увеличения право-левого сброса и снижения сатурации; влияние на смертность не продемонстрировано [273]. Метаанализ 17 исследований, из них 1 РКИ, подтвердил улучшение срдЛА, ЛСС, Т6МХ, ФК и уровня насыщения крови кислородом при терапии бозентаном у пациентов с разными формами ЛАГ при ВПС [258].

Накапливаются сообщения о ЛАГ-специфической терапии у взрослых с сегментарной ЛГ (раздел 6, приложение 4) [19, 229, 275]. Однако эффективность терапии остается предметом дискуссий. При улучшении переносимости физической нагрузки увеличение легочного кровотока теоретически может усилить объемную перегрузку системного желудочка и потенцировать легочную сосудистую болезнь.

В РКИ показана эффективность ЛАГ-специфической терапии у взрослых после операции Фонтена (раздел 7, приложение 4). В РКИ TEMPO показаны прирост пикового потребления кислорода (peak VO₂) (первичная конечная точка), продолжительности физической нагрузки и улучшение ФК у пациентов, получавших бозентан [276]. Положительное влияние бозентана на состояние взрослых после операции Фонтена продемонстрировано в ряде проспективных исследований [230, 277, 278].

Бозентан является единственным ЛАГ-специфическим препаратом, положительное влияние которого на ФК показано после операции Фонтена по результатам метаанализа [229, 230].

АРЭ и ИФДЭ5 могут быть рассмотрены у отдельных пациентов после операции Фонтена с повышенным ДЛА/ЛСС при отсутствии повышения конечного диастолического давления системного желудочка [278–280]. В РКИ продемонстрировано увеличение peakVO₂ (первичная конечная точка), легочного кровотока и СИ в покое и при физической нагрузке у перенесших операцию Фонтена взрослых при однократном приеме силденафила [278].

Противоречивой остается возможность ЛАГ-специфической терапии у пациентов с функционально единственным желудочком сердца и противопоказанием к «обходу» правых отделов сердца ввиду ЛАГ (раздел 2, приложение 4). [2, 19, 44]. Специфическая терапия способствует снижению срдЛА, ЛСС и повышает вероятность гемодинамической коррекции, а также увеличивает сатурацию артериальной крови и толерантность к физической нагрузке ввиду увеличения легочного кровотока. Однако может приводить и к увеличению объемной перегрузки единственного желудочка сердца, а при длительном применении – к прогрессированию легочно-сосудистой болезни [19, 229].

Накапливаются сведения о последовательной комбинации и замене ЛАГ-специфических препаратов (разделы 3–5, приложение 4). В РКИ не удалось показать эффективность комбинации бозентана с силденафилом, напротив, РКИ SERAPHIN [253], PATENT-1 [260] и GRIPHON [268] продемонстрировали эффективность комбинаций силденафила с мацитентаном, бозентана с риоцигуатом и АРЭ и ИФДЭ5 с селексипагом. В проспективных исследованиях показана возможность успешной замены бозентана на мацитентан (табл. 6.3.5.) [1, 5, 281].

Таблица 6.3.5. Последовательная комбинированная терапия и стратегия оптимизации у больных ЛАГ-ВПС в странах Евразийского сообщества

Table 6.3.5. Sequential Combination Therapy and Optimization Strategy in Patients with PAH-CHD in the countries of the Eurasian Commonwealth

Группы препаратов	Класс рекомендации/ Уровень доказательности					
	ФК II		ФК III		ФК IV	
Силденафил → + мацитентан	I	B	I	B	IIa	C
Бозентан → + риоцигуат	I	B	I	B	IIa	C
АРЭ и/или ИФДЭ5 → + селексипаг	I	B	I	B	IIa	C
Бозентан → + илопрост инг.	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Силденафил → + амбризентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафил → + бозентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Риоцигуат ↔ ИФДЭ5	III	B	III	B	III	B
Оптимизация специфической терапии						
При неэффективности терапии ИФДЭ5 у пациентов с ЛАГ при сохранении промежуточного риска, в т.ч. ФК III (ВОЗ), рекомендуется замена препарата на риоцигуат [3].					IIa	B
Прием риоцигуата рекомендуется через 24 часа после приема последней дозы силденафила [96].					IIa	B
Замена бозентана на мацитентан в связи с установленным межлекарственным взаимодействием рекомендуется у пациентов, получающих силденафил, варфарин, гормональные контрацептивы [98].					IIb	C
Прием мацитентана рекомендуется через 24 часа после приема последней дозы бозентана или амбризентана [98].					IIb	C
Переключение с силденафила на риоцигуат не рекомендуется у пациентов с высоким риском летальности, клинически нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения [3].					III	C
Переключение с др. АРЭ на мацитентан не рекомендуется у пациентов с высоким риском летальности, клинически нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения [3].					III	C

7. ОСЛОЖНЕНИЯ

7.1. Аритмии

Аритмии являются наиболее частым осложнением, маркером тяжести и фактором риска летальности при ЛАГ-ВПС [1, 4, 11]. У пациентов наиболее распространены трепетание предсердий (часто как следствие кардиохирургических вмешательств) и желудочковая тахикардия (в результате фиброза, гипоксии и хронической объемной перегрузки) [2, 11, 282, 283]. Оба состояния тяжело переносятся пациентами и требуют консультации электрофизиолога. Общепринятым является мнение, что у пациентов с ЛАГ следует избегать терапии высокими дозами β -адреноблокаторов, поскольку подавление прироста частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на нагрузку может привести к снижению СВ [1, 11, 19, 23].

Причинами аритмий при ВПС являются аномалии развития проводящей системы сердца, нарушения гемодинамики, наличие рубцов и участков фиброза миокарда после операций, генетические факторы, нейрогормональные нарушения, приобретенная патология сердца и др. При появлении новых аритмий у пациентов с ВПС необходимо провести комплексное обследование для выявления провоцирующих факторов, таких как обструкция, регургитация, внутрисердечные шунты и дисфункция желудочков. Желудочковые аритмии являются основной причиной смерти у взрослых с ВПС наряду с ХСН. Наибольший риск внезапной сердечной смерти (ВСС) при ВПС: тетрада Фалло после хирургической коррекции, системный ПЖ, обструктивные поражения ЛЖ, синдром Эйзенменгера, единственный желудочек с гемодинамической коррекцией (гемодинамика Фонтена).

НЖТ встречаются у 10–20% пациентов с ВПС и ассоциируются с высоким риском развития ХСН, инсульта и ВСС [2, 282, 283]. Наиболее распространенным механизмом НЖТ у взрослых пациентов с ВПС является макроре-ентри предсердная

тахикардия или трепетание предсердий, они составляют до 75% всех НЖТ и встречаются у 20–45% пациентов с аномалией Эбштейна, единственным желудочком сердца/операцией Фонтена, тетрадой Фалло, транспозицией магистральных артерий и ДМПП [287–289]. Фибрилляция предсердий встречается приблизительно у 10% пациентов, ее распространенность увеличивается с возрастом [2, 283–286].

Лечение НЖТ у взрослых пациентов с ВПС зависит от типа порока сердца, выполненной реконструктивной операции, гемодинамических последствий порока и хирургической коррекции, механизма НЖТ. Частота желудочковых сокращений во время НЖТ может замедляться за счет вариабельности аритмовентрикулярного проведения, это может привести к несвоевременной диагностике тахикардии и развитию ХСН. Важную роль при выборе тактики лечения НЖТ необходимо уделять определению тяжести формы порока сердца: операбельные и неоперабельные дефекты, цианотические пороки сердца, единственный или системный правый желудочек, аномалия Эбштейна. В некоторых случаях, при развитии цианоза или тяжелой желудочковой дисфункции, требуется выполнение кардиоверсии в условиях реанимационного отделения; обычно такое решение принимается в экспертных центрах.

Поддержание синусового ритма является целью у всех пациентов с ВПС [2]. Катетерная абляция рекомендуется в качестве терапии первой линии, поскольку антиаритмические препараты обладают отрицательными инотропным и/или дромотропным эффектами [18, 290, 291].

Антиаритмические препараты IC класса могут замедлять скорость ВПРТ, не блокируя аритмовентрикулярную проводимость: проведение 1:1 может ухудшить гемодинамику [2]. Амиодарон рекомендуется для непродолжительного приема или пациентам без альтернативных вариантов профилактики рецидивирующей предсердной тахикардии. Наблюдательные

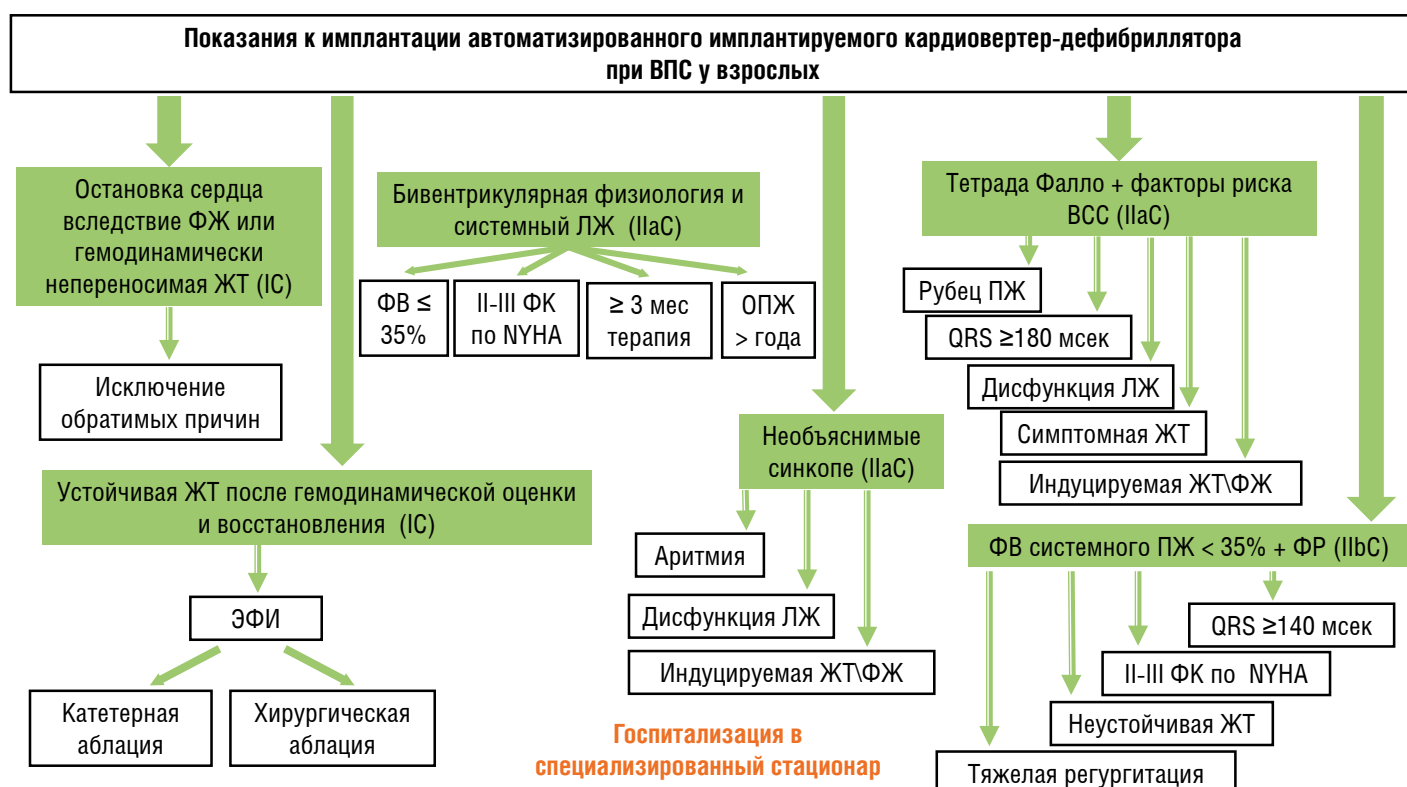


Рисунок 7.1.1. Алгоритм по применению ИКД у взрослых пациентов с ВПС

Figure 7.1.2. Algorithm for implantable cardioverter defibrillator in adult patients with congenital heart disease

исследования сообщают о дисфункции щитовидной железы у 13–36% взрослых пациентов с ВПС, получавших амиодарон; факторами риска тиреотоксикоза являются женский пол, цианотичные ВПС, низкий индекс массы тела, перенесенная операция Фонтана или дозировки > 200 мг в день [2, 291].

Для оптимального лечения аритмий пациентов с ВПС

следует направлять в центры с мультидисциплинарной командой и опытом лечения этой категории больных [2]. У всех пациентов необходимо проводить оценку и коррекцию всех обратимых факторов (электролитные нарушения, ишемия миокарда, проаритмогенный эффект лекарственных препаратов, гипертиреоз, воспалительный процесс).

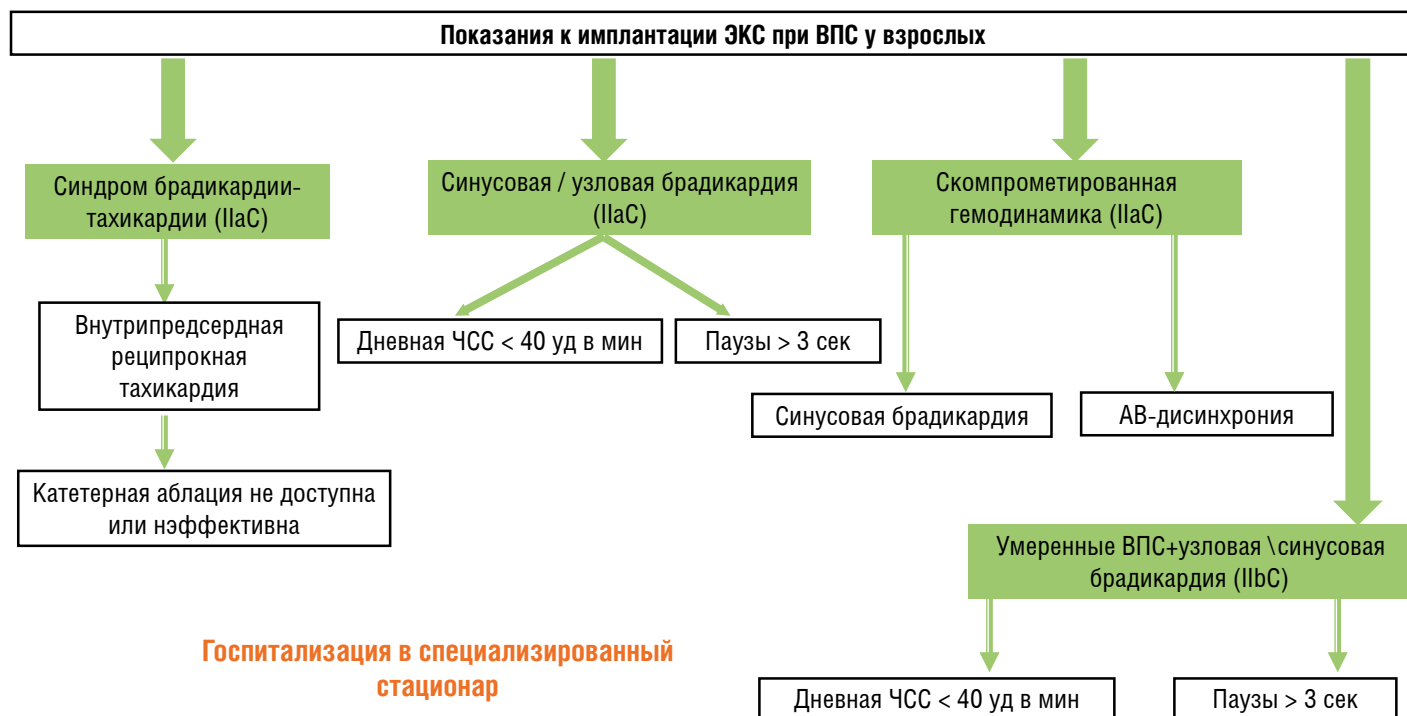


Рисунок 7.1.2. Алгоритм по ЭКС у взрослых пациентов с ВПС

Figure 7.1.2. Algorithm for the pacemaker in adult patients with congenital heart disease



Рисунок 7.1.2. Алгоритм по ЭКС у взрослых пациентов с ВПС

Figure 7.1.2. Algorithm for the pacemaker in adult patients with congenital heart disease

Таблица 7.1.1. Рекомендации по катетерной абляции
Table 7.1.1. Recommendations for catheter ablation

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Пациентам с легкой формой ВПС при рецидивирующей симптомной НЖТ* или риске ВСС при НЖТ в качестве альтернативы длительной медикаментозной терапии рекомендуется катетерная абляция [2, 17].	I	C
При рецидивирующей симптомной НЖТ* или риске ВСС при НЖТ у больных с умеренным/тяжелым ВПС рекомендуется катетерная абляция в условиях экспертного центра [2, 17].	IIa	C
Катетерная абляция в дополнение к имплантации ИКД показана пациентам с частой рецидивирующей мономорфной ЖТ, электрическим штормом при неэффективности медикаментозного лечения или перепрограммирования ИКД [2, 17].	I	C
Катетерная абляция рекомендуется пациентам с симптомной мономорфной устойчивой ЖТ при непереносимости антиаритмической терапии в условиях экспертного центра [2, 17].	IIa	C
Пациентам с ВСС в анамнезе и устойчивыми пароксизмами ЖТ показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора при отсутствии причин их развития [2, 17].	I	C
ИКД рекомендуется пациентам с ВПС и симптомной устойчивой ЖТ после электрофизиологического исследования и оценки гемодинамики [2, 17].	I	C
ИКД рекомендуется взрослым пациентам с ВПС при фракции выброса ЛЖ < 35%, наличием двух желудочков и сердечной недостаточности (II или III ФК по NYHA), несмотря на оптимальную медикаментозную терапию в течение ≥3 мес. [2, 17].	IIa	C
ИКД рекомендуется пациентам с ВПС и обмороками неизвестного происхождения в сочетании с тяжелой желудочковой дисфункцией или индуцируемой устойчивой ЖТ [2, 17].	IIa	C
ИКД следует рассматривать у пациентов с тетрадой Фалло с множественными факторами риска ВСС, включая дисфункцию ЛЖ, неустойчивую симптомную ЖТ, длительность комплекса QRS > 180 мс, наличие обширных рубцов ПЖ по данным МРТ или устойчивой ЖТ – спонтанной или индуцируемой при программируемой стимуляции желудочков [2, 17].	IIa	C
Имплантация ИКД может быть рассмотрена у пациентов с дисфункцией ПЖ (ФВ < 35%) при наличии дополнительных факторов риска [2, 17].	IIb	C

Примечание (Note): сино-атриальная реципрокная тахикардия, предсердная тахикардия, АВ-узловая реципрокная тахикардия; ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ФВ — фракция выброса.

Таблица 7.1.2. Рекомендации по ЭКС
Table 7.1.2. Recommendations for the pacemaker

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Имплантация ЭКС рекомендуется взрослым пациентам с синдромом тахикардии-брадикардии при ВПС для предотвращения ВПРТ в случае безуспешной абляции или отсутствии возможности ее проведения [2].	IIa	C
Имплантация ЭКС рекомендуется пациентам с тяжелой формой ВПС и брадикардией (ЧСС в дневное время < 40 ударов/мин. или паузы > 3 сек) [2].	IIa	C
Имплантация ЭКС рекомендуется пациентам с ВПС и нарушением гемодинамики вследствие синусовой брадикардии или предсердно-желудочковой диссинхронии [2].	IIa	C
Имплантация ЭКС может быть рекомендована пациентам с умеренным ВПС при брадикардии (ЧСС в дневное время < 40 ударов в минуту или паузы > 3 сек) [2].	IIa	C

Примечание (Note): ВПРТ — внутрисердечная реципрокная тахикардия (IART — intra-atrial reciprocal tachycardia), ЧСС — частота сердечных сокращений (HR — heart rate), ЭКС — электрокардиостимулятор (pacemaker)

7.2. Кровохарканье

В современной литературе кровохарканье не рассматривается как ведущая причина смерти у больных с ВПС [2, 17]. При появлении кровохарканья следует выполнить рентгенографию органов грудной клетки с последующей КТ. Сопутствующую антикоагулянтную или дезагрегантную терапию следует временно прекратить [23, 220]. Рекомендуется назначение противокашлевых средств, при анемии — кровезаместительной терапии. У взрослых пациентов с ВПС, ЛГ и клинически значимым кровохарканьем следует рассмотреть возможность эндоваскулярной

эмболизации системно-легочных коллатеральных артерий (раздел 6.1.3.) [292].

При цианотичных ВПС, ВПС после паллиативных шунтирующих операций, кондуитов и др., с искусственными клапанами, инфекционным эндокардитом в анамнезе рекомендуется антибиотикопрофилактика в течение 6 месяцев после операции на период эпителизация протеза [2, 17]. В случае лихорадки неясного происхождения или наличии немотивированной потери веса, снижении работоспособности, головных болей и др. следует исключить эндокардит и церебральные абсцессы [2].

8. ОСОБЫЕ СОСТОЯНИЯ

8.1. Беременность

Пациенткам с ЛАГ-ВПС, в частности синдромом Эйзенменгера, беременность противопоказана. Информация о выборе контрацепции приведена в разделе 6.2. Факторами риска материнской смертности являются тяжелая ЛГ, поздняя госпитализация и, возможно, использование общей анестезии. Пациентки с синдромом Эйзенменгера требуют особого внимания в связи с дополнительными осложнениями: цианоз, сброс крови справа налево и парадоксальные эмболии. При синдроме Эйзенменгера материнская смертность составляет 30–60% (синкопе, тромбозэмболические осложнения, гиповолемия, кровохарканье, преэклампсия) [2, 210]. Большинство смертельных случаев происходит во время родов или в первые недели после родоразрешения [17, 211]. Во время беременности системная вазодилатация увеличивает сброс крови справа налево и уменьшает легочный кровоток, что приводит к увеличению цианоза и снижению СВ. Если пациентка отказывается от прерывания беременности, необходимо междисциплинарное взаимодействие опытных акушеров/гинекологов, кардиологов, анестезиологов, реаниматологов и неонатологов. Профилактика тромбоза может проводиться с помощью антагонистов витамина К или низкомолекулярных гепаринов. Назначение прямых оральных антикоагулянтов не рекомендуется [2, 292].

Фетальные и неонатальные риски связаны с низким СВ и цианозом. Материнская гипоксемия является наиболее важным предиктором исхода. Часто случаются выкидыши. В случае наступления беременности пациентка должна наблюдаться мультидисциплинарной командой при участии эксперта по ЛГ в специализированном учреждении для лечения беременных с сердечно-сосудистой патологией.

Беременным с впервые выявленной ЛГ проводится стандартное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями. ЭхоКГ является ключевым методом диагностики [2, 9, 292]. Другие диагностические шаги планируются индивидуально. Так, КПОС рекомендуется только в том случае, если исследование может помочь в установлении диагноза и принятии важных терапевтических решений. Данное исследование должно быть выполнено в специализированном центре. Консультация врачом-генетиком проводится при отягощенном семейном анамнезе. Наблюдение в третьем триместре может потребовать частых еженедельных посещений. На каждом визите должна проводиться детальная оценка, включая определение сатурации кислорода в крови и оценку функции ПЖ. При наличии клинических проявлений пациенткам может потребоваться постельный режим. Риск развития тромбозэмболий очень высок, поэтому должно быть обсуждено назначение антикоагулянтной терапии. Пациентки с ХСН могут нуждаться в назначении диуретиков, следует учитывать возможный дефицит железа. Беременность при ЛАГ — состояние высокого риска, поэтому в обязательном порядке должно обсуждаться назначение специфического лечения. Стратификацию риска следует проводить так же, как у всех пациентов с ЛАГ. До настоящего времени отсутствуют доказательства в пользу применения последовательной комбинированной терапии в сравнении с назначением стартовой комбинированной терапии у беременных пациенток. Бозентан и другие АРЭ ассоциируются с эмбриопатией и должны быть отменены, если это не приведет к значительному увеличению риска для матери [5, 9, 292]. Когорта пациенток с положительным вазореактивным тестом и хорошим ответом на терапию БКК имеют более низкий риск осложнений, терапия БКК должна быть продолжена.

ЛАГ-специфическая терапия должна быть оптимизирована: возможно назначение ИФДЭ5 силденафила, с которым накоплен наибольший опыт. При ЛАГ ФК IV (ВОЗ). тяжелой правожелудочковой ХСН показана комбинированная терапия с применением ингаляционного илоprostа [2, 9, 23, 292]. Применение АРЭ и риоцигуата во время беременности противопоказано с учетом тератогенного действия препаратов.

Роды должны проводиться в экспертном центре, где доступны процедуры экстракорпоральной мембранной оксигенации и экстренная трансплантация. Возможны естественное родоразрешение и кесарево сечение. Артериальная гипотония требует немедленного лечения с восполнением объема и, при необходимости, назначением вазопрессоров. Во время родов можно рассмотреть вопрос о применении простаноидов [292].

8.2. Интенсивная терапия и интервенционное лечение

Пациенты с ЛАГ с правожелудочковой ХСН и/или перенесшие хирургическое вмешательство требуют интенсивного лечения. Общие принципы включают лечение триггерных факторов (анемия, аритмии, инфекции, сопутствующие заболевания), оптимизацию преднагрузки ПЖ (диуретики) и постнагрузки (ЛАГ-специфические препараты), улучшение СВ (инотропные средства) и поддержание артериального давления (вазопрессоры) [1, 9, 23].

Дополнительные меры включают веноартериальную экстракорпоральную мембранную оксигенацию, баллонную предсердную септостомию, выполнение операции наложения анастомоза по Поттсу, трансплантацию легких или комплекса сердце-легкие. В случае предшествующей операции с наложением заплатки межпредсердной перегородки, проведение предсердной септостомии может быть технически затруднено или невозможно. Интервенционное создание анастомоза Поттса рассматривается в настоящее время как экспериментальная процедура [2, 19].

При синдроме Эйзенменгера обширный спектр сопутствующих заболеваний осложняет анестезию и ведение интенсивной терапии. Важно контролировать уровень гемоглобина, целевые значения адаптированы к насыщению O_2 . Смертность высока даже при плановых хирургических вмешательствах и/или анестезии (4–7%) [2, 17]. Поскольку механическая поддержка кровообращения, как правило, исключается при синдроме Эйзенменгера, эскалацию лечения (например, инвазивная вентиляция, заместительная почечная терапия) следует рассматривать в контексте общего прогноза.

Веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация может применяться в отдельных случаях правожелудочковой и/или дыхательной недостаточности как промежуточная процедура до выздоровления или трансплантации [1, 2, 4, 9].

9. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ

При подозрении на наличие ЛГ рекомендуется направлять больных в экспертный центр для дообследования и решения вопроса об операбельности [1, 4, 11, 19]. В группу скрининга ЛАГ входят все пациенты с хирургической коррекцией ВПС в анамнезе.

Больным в случае выявления клинических признаков и симптомов ЛГ рекомендуется проведение ЭхоКГ. При средней/высокой вероятности наличия ЛГ по данным ЭхоКГ следует провести комплексное обследование для уточнения диагноза, установления операбельности, определения тактики лечения [3, 4, 5, 19, 294].

Поскольку алгоритм лечения ЛАГ в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. является неспецифичным для ВПС, эксперты адаптировали алгоритм Кельнского консенсуса, который учитывает особенности данной группы пациентов и включает

хирургические подходы, общие меры, поддерживающую и специфическую терапию ЛАГ (рис. 9.1.) [11].

Для определения лечебной стратегии проводится инвазивное исследование — катетеризация правых отделов сердца как «золотой» стандарт диагностики, при необходимости, катетеризация левых отделов сердца [1, 2–5, 9, 19].

Решение о выборе лечебной тактики у пациентов с ЛГ при ВПС должно приниматься в экспертном центре ЛГ междисциплинарным консилиумом, включающим терапевтов, рентгенологов, кардиохирургов с достаточным опытом лечения ЛГ. После установления диагноза всем пациентам показаны начальные мероприятия, связанные с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии. Пациентам с ЛАГ-ВПС назначают ЛАГ-специфическую монотерапию в виде АРЭ и/или ИФДЭ5. ЛАГ-специфическая терапия может быть назначена в экспертном центре после проведения соответствующих диагностических процедур. Предоперационная подготовка может включать назначение ЛАГ-специфической терапии сроком до 6 мес. При сохранении симптомов, несмотря на проведение специфической монотерапии, назначается комбинация препаратов, включая протаноиды. Если резервы медикаментозной терапии исчерпаны,

возможно проведение баллонной септостомии и/или трансплантации легких/комплекса сердце-легкие (рис. 9.1) [2, 9, 19].

10. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

План наблюдения за пациентами с ЛАГ-ВПС в целом соответствует общим рекомендациям ESC/ERS, включая клиническую оценку, ФК (ВОЗ), ЭКГ, Т6МХ, кардиопульмональный нагрузочный тест, ЭхоКГ и лабораторные исследования [1, 4, 9, 295–297]. Течение ЛАГ-ВПС, как правило, более доброкачественное по сравнению с другими формами патологии. Это означает, что интервалы между визитами наблюдения, как правило, могут быть более длительными.

Всем пациентам требуется регулярное обследование в экспертном центре по ЛГ. Частота визитов устанавливается индивидуально, но не реже одного раза в год (табл. 10.1., табл. 10.2.). В комплекс диспансерного наблюдения включаются ЭКГ, ЭхоКГ, Т6МХ с пульсоксиметрией. Дальнейшее наблюдение пациентов осуществляется с интервалом 6–12 месяцев [2, 17]. Анализ газов артериальной крови обычно не требуется, достаточно проведения пульсоксиметрии. Для подтверждения диагноза достаточно первичной КПОС, далее инвазивное обследование

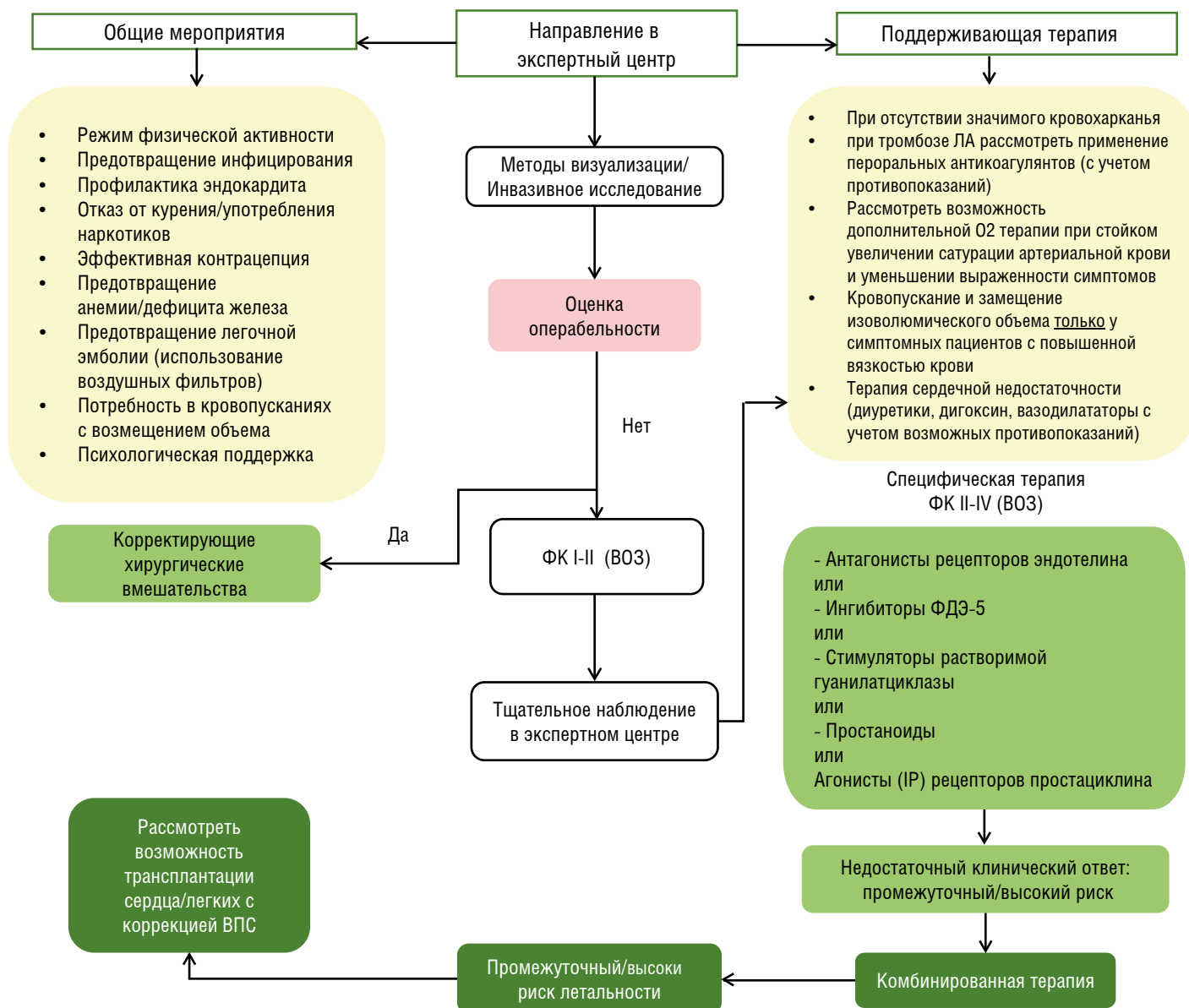


Рисунок 9.1. Алгоритм диагностики и лечения ЛАГ-ВПС [11]
Figure 9.1. Algorithm for the diagnosis and treatment of PAH-CHD [11]

Таблица 10.1. Меры профилактики и особенности диспансерного наблюдения
Table 10.1. Preventive measures and features of dispensary observation

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется регулярное обследование больных с ЛГ при ВПС в экспертном центре (физикальный осмотр, пульсоксиметрия, лабораторные исследования, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография) не реже одного раза в год [1, 4, 9].	I	C
Рекомендуется проводить динамическое наблюдение за больными после коррекции ВПС с проведением неинвазивного скрининга ЛГ каждые 6 мес. [1,2,4].	IIa	B
Рекомендуется осуществлять наблюдение за больными ЛАГ после коррекции ВПС при назначении ЛАГ-специфической терапии каждые 6–12 месяцев для оценки результатов терапии и решения вопроса о тактике ведения [1, 17, 19].	I	B
После операции коррекции ВПС у всех больных рекомендуется оценивать функциональный статус (ФК, Т6МХ) каждые 6 месяцев [2, 17, 19].	I	C
После операции коррекции ВПС всем больным рекомендуется регулярное проведение ЭхоКГ каждые 6 месяцев [2, 9, 17].	I	C
Контрольная КПОС рекомендуется для определения тактики ведения больных с ЛАГ-ВПС каждые 6–12 месяцев [2, 9, 17].	I	C
Рекомендуется ежемесячный контроль МНО у всех больных, получающих антагонисты витамина К [1, 2, 9, 11].	I	C
Рекомендуется ежемесячный контроль гемоглобина и ферментов печени (АСТ и АЛТ) в крови при назначении АРЭ [1, 2, 4, 11].	I	C

следует повторять в том случае, если имеется диагностическое обоснование или произошли клинически значимые изменения. Убедительных данных в пользу проведения повторной КПОС при некорригированных пороках не получено.

Оценка риска проводится так же, как и при других формах ЛАГ; однако следует отметить особые аспекты при наличии двунаправленного шунта, когда ДЛА примерно соответствует системному давлению. Правожелудочковая ХСН возникает реже, чем при ЛАГ после хирургического закрытия или ИЛГ. Степень тяжести зависит от соотношения Qp/Qs, которое возможно контролировать с помощью пульсоксиметрии. На качество жизни и прогноз оказывают влияние, главным образом, сопутствующая патология или осложнения [2, 17, 19, 294].

При сохранении шунтов у больных с некорригированными ВПС синкопе возникают редко. Вместе с тем следует учитывать неврологическую симптоматику, возможный риск нарушений мозгового кровообращения или внутричерепных абсцессов при проявлениях гипервязкости крови.

После хирургической/ эндоваскулярной коррекции ВПС пациенты находятся на диспансерном учёте, как минимум, в течение года. Пациенты с дисфункцией ЛЖ, остаточным шунтом, ЛАГ, аортальной регургитацией, обструкции выносящего тракта желудочков сердца должны наблюдаться ежегодно в специализированных центрах. У пациентов с небольшим врожденным или остаточным ДМПП/ ДМЖП при сохранной функции ЛЖ, отсутствии ЛГ и других поражений возможно рассматривать визиты наблюдения с интервалом 3–5 лет. После эндоваскулярного вмешательства необходимо регулярное наблюдение в течение первых 2 лет, далее в зависимости от результата — каждые 2–4 года.

При определении кратности наблюдения следует руководствоваться наличием симптомов ХСН, состоянием гемодинамики, наличием нарушений ритма сердца, гипоксемии и др. Риск развития полной атриовентрикулярной блокады требует особого внимания у пациентов после закрытия ДМПП/ДМЖП в случае развития бифасцикулярной блокады или транзиторной трехпучковой блокады. ЭхоКГ позволяет установить наличие

аортальной или трикуспидальной регургитации, остаточного шунта, дисфункции желудочков, повышение ДЛА, развитие субаортального стеноза. ЭхоКГ должна проводиться при ухудшении состояния пациентов.

При любом типе ВПС, при коррекции которого использовались синтетические материалы/протезы, при наличии показаний осуществляется профилактика бактериального эндокардита в течение 6 месяцев после операции или пожизненно, если сохраняются резидуальные шунты или регургитация на клапанах. Профилактика эндокардита проводится при выполнении стоматологических вмешательств, сопровождающихся повреждением слизистой оболочки ротовой полости (экстракция зуба, манипуляции в периапикальной зоне зуба и т.д.). Профилактика инфекционного эндокардита заключается в приёме внутрь или внутривенном введении за 30–60 минут до процедуры амоксициллина в дозе 50 мг/кг, но не более 2 гр. (при аллергии на пенициллин или ампициллин используется клиндамицин в дозе 20 мг/кг, но не более 600 мг) [2].

Таблица 10.2. Методы обследования в ходе диспансерного наблюдения**Table 10.2. Methods of examination during dispensary observation**

Методы исследования	Кратность в течение 12 мес.
Осмотр кардиолога	1–2
Электрокардиография	1–2
Эхокардиография	1–2
Пульсоксиметрия	1–2
Тест с физической нагрузкой (Т6МХ, при необходимости кардиопульмональный нагрузочный тест)	1–2
Лабораторные тесты *	1–2
NT-proBNP	3–4
КПОС	1–2

При динамическом наблюдении за больными с синдромом Эйзенменгера следует учитывать следующие прогностические параметры:

- Натрийуретический пептид В-типа (BNP)
- Почечные функциональные пробы
- Функциональный класс (ВОЗ)
- Клинические признаки ХСН
- Синкопе
- Сердечные аритмии
- Насыщение O_2 в состоянии покоя
- Кардиопульмональный нагрузочный тест: артериальное давление, тахикардия
- Т6МХ: дистанция, пульсоксиметрия
- КПОС: ЛСС/шунтирующий кровоток

11. ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСПЕРТНОМУ ЦЕНТРУ

Согласно рекомендациям ESC/ERS экспертные центры по проблеме ЛГ обязаны проводить клинические исследования, участвовать в клинических исследованиях, регистрах, а также обучении и повышении квалификации врачей [4]. В отличие от предлагаемого минимального количества для лечения пациентов с ЛГ/ЛАГ в рекомендациях ESC/ERS, точные показатели для пациентов с ВПС пока не установлены.

Успешное ведение пациента с ЛАГ и ВПС требует участия мультидисциплинарной команды, включающей экспертов-кардиологов, сердечно-сосудистых и торакальных хирургов, анестезиологов, пульмонологов, гематологов, инфекционистов, акушеров, диагностов, генетиков, среднего медицинского персонала.

Экспертный центр должен:

1) располагать высококвалифицированным персоналом:

- как минимум, один кардиохирург;
- как минимум, один рентгенэндоваскулярный хирург;
- как минимум, два консультанта (кардиологи и/или пульмонологи) (специализация в области ЛГ);
- врач-радиолог (эксперт в области ЛГ);
- врач-кардиолог со специализацией ЭхоКГ;
- квалифицированная медицинская сестра;
- специалист по психологической помощи и социальной адаптации пациентов;
- обмен информацией (телефон, интернет).

2) иметь палаты для больных с ЛГ, отделение интенсивной терапии (ЭКМО, бронхоскопия), поликлиническое отделение, диагностическую службу (ЭхоКГ, КТ, радионуклидная лаборатория, МРТ, УЗИ, нагрузочные пробы, оценка легочной функции, оценка гемодинамики);

3) располагать установленными связями с другими диагностическими и лечебными службами:

- генетическая лаборатория;
- ревматологический центр;
- центр планирования семьи;
- хирургический стационар (опыт в области ЛГ);

4) осуществлять анализ клинических исходов (в том числе анализ выживаемости больных);

5) участвовать в РКИ у пациентов ЛГ, включая фазы II и III;

6) проводить образовательные программы;

7) взаимодействовать с ассоциациями пациентов.

Приложение 1. ВПС с развитием легочной гипертензии [12]

1. ВПС с увеличением притока в малый круг кровообращения Прекапиллярная ЛГ	1.1. ВПС с претрикуспидальным сбросом 1.1.1. Аномальный дренаж легочных вен 1.1.1.1. Частичный аномальный дренаж легочных вен с ДМПП или без него 1.1.1.2. Тотальный аномальный дренаж легочных вен с ДМПП* 1.1.2. ДМПП 1.1.3. Атриовентрикулярный канал, неполная форма* 1.2. ВПС с посттрикуспидальным сбросом крови 1.2.1. ДМЖП 1.2.2. ОАП 1.2.3. Дефект аорто-легочной перегородки 1.3. Сложные ВПС с наличием посттрикуспидального сброса крови 1.3.1. Атриовентрикулярный канал, полная форма* 1.3.2. Общий артериальный ствол 1.3.3. Двойное отхождение сосудов от правого/левого желудочка с ДМЖП, и/или ДМПП, и/или ОАП без стеноза ЛА 1.3.4. Транспозиция магистральных сосудов с ДМПП, и/или ОАП, и/или ДМЖП без стеноза ЛА 1.3.5. Сложные комбинированные ВПС со сбросом на уровне перегородок сердца (атриовентрикулярная и вентрикулоартериальная дискордантность, criss-cross сердце и другие с ДМЖП, и/или ДМПП, и/или ОАП без стеноза ЛА) 1.3.6. Функционально единственный желудочек сердца без стеноза ЛА 1.3.6.1. В том числе синдром гипоплазии левых отделов сердца 1.4. ВПС с сегментарным увеличением легочного кровотока 1.4.1. Отхождение правой/левой ветви ЛА от восходящей аорты 1.4.2. Большие аорто-легочные коллатеральные артерии без стенозирования при сложных ВПС 1.4.3. Отхождение ЛА от ОАП или больших аорто-легочных коллатеральных артерий без стенозирования при сложных ВПС 1.5. Другие ВПС с увеличенным легочным кровотоком 1.6. Комбинация ВПС с увеличенным легочным кровотоком
--	--

2. ВПС с затруднением оттока из малого круга кровообращения Посткапиллярная ЛГ	2.1. Стеноз и/или гипоплазия легочных вен 2.2. Трехпредсердное сердце 2.3. Врожденный порок (стеноз и/или недостаточность) системного атриовентрикулярного клапана 2.4. Рестриктивное межпредсердное сообщение при атрезии артериального атриовентрикулярного клапана или порок артериального атриовентрикулярного клапана (стеноз и/или недостаточность) у больных с унiventрикулярной гемодинамикой 2.5. Врожденный порок (стеноз и/или недостаточность) аортального клапана 2.6. Коарктация, гипоплазия или перерыв дуги аорты 2.7. Патология системного желудочка при ВПС 2.7.1. Гипоплазия системного желудочка 2.7.2. Фиброэластоз эндокарда системного желудочка 2.7.3. Выраженная гипертрофия системного желудочка 2.7.4. Длительное функционирование морфологически правого желудочка в условиях системной циркуляции 2.7.5. Выраженное вторичное снижение функциональной способности системного желудочка при ВПС 2.7.5.1. при патологии коронарных артерий (аномальное отхождение коронарных артерий от ЛА, коронаро-сердечные и коронаро-легочные фистулы и др.) 2.7.5.2. при патологии коронарных вен (стеноз или атрезия коронарного синуса и др.) 2.7.5.3. вторичное снижение функциональной способности системного желудочка вследствие других ВПС 2.8. Кардиомиопатия, развившаяся пренатально 2.9. Новообразования с обструкцией левых отделов сердца, развившиеся пренатально 2.10. ВПС с сегментарным затруднением оттока из малого круга кровообращения 2.10.1. Стеноз части легочных вен или коллектора с частичным аномальным дренажем легочных вен 2.11. Другие ВПС с затруднением оттока из малого круга кровообращения 2.12. Комбинация ВПС с затруднением оттока из малого круга кровообращения
3. Комбинированные ВПС с увеличением притока и затруднением оттока из малого круга кровообращения	

* помимо прекапиллярного может иметься посткапиллярный компонент ЛГ

Приложение 2. Методика проведения теста 6-минутной ходьбы [1]

Т6МХ следует проводить в утренние часы. Пациент должен легко позавтракать за 3–4 часа до проведения теста, не принимать кардиологических препаратов, не курить, как минимум, за 2 часа до теста. Для проведения теста 6МХ в коридоре длиной 30м делаются незаметные для пациента разметки через каждые 3 м дистанции. В течение 10 минут до проведения Т6МХ пациент должен спокойно посидеть. В это время необходимо зачитать ему следующий текст:

«За 6 минут Вам необходимо пройти как можно большее расстояние, при этом нельзя бежать или перемещаться перебежками. Вы будете идти по коридору туда и обратно. Если появится одышка или слабость, Вы можете замедлить темп ходьбы, остановиться и отдохнуть. Во время отдыха можно прислониться к стене, затем необходимо продолжить ходьбу. Помните, Ваша цель: пройти максимальное расстояние за 6 минут».

Во время проведения теста можно идти за пациентом, не форсируя темп его ходьбы. Каждые 60 секунд следует поощрять пациента, произнося спокойным тоном фразы: «Все хорошо» или «Молодец, продолжайте». Нельзя информировать пациента о пройденной дистанции и оставшемся времени. Если пациент замедляет ходьбу, можно напомнить о том, что он может остановиться, отдохнуть, прислониться к стене, а затем, как только почувствует, что может идти, продолжить ходьбу. По истечении 6 минут следует попросить пациента остановиться и не

двигаться, пока не будет измерено пройденное расстояние. Необходимо измерить расстояние с точностью до 1 м, затем предложить пациенту присесть и наблюдать за ним, как минимум, 10 минут. В это время он может заполнить форму оценки одышки по Боргу. Не следует сообщать пациенту дистанцию, пройденную в любом из тестов.

Приложение 3. Шкала оценки одышки по Боргу [1]

Баллы	Степень одышки
0	Отсутствует
0,5	Очень, очень слабая
1	Очень слабая
2	Слабая
3	Умеренная
4	Более тяжелая
5	Тяжелая
6	Очень тяжелая
7	
8	Очень, очень тяжелая
9	
10	Максимальная

Приложение 4. Клинические исследования специфических легочных вазодилататоров у взрослых с прекапиллярной ЛГ при ВПС [229]

Исследование, первый автор, год публикации, дизайн	Число пациентов	Средний возраст, лет	Препарат	Фоновый препарат	Продолжительность терапии	Эффективность препарата
Раздел 1. Пациенты с синдромом Эйзенменгера при простых (ДМЖП и ДМПП) ВПС						
BREATHE-5, Galie et al., 2006 [15], РКИ	54	37,2–44,2**	бозентан	13% – БКК	16 нед.	Улучшились ЛСС****, среднее ДЛА и Т6МХ
Продленная фаза BREATHE-5, Gatzoulis et al., 2008 [16]	37	37,2–45,9**	бозентан	нет данных	40 нед.	Улучшился Т6МХ
Gatzoulis et al., 2005 [17], проспективное	10	42	бозентан	нет	3 мес.	Улучшились Т6МХ, SatO ₂ и Эхо-КГ показатели
Kotlyar et al., 2006 [18], проспективное	23	37	бозентан	74% – нет, 26% – переключение с трепростинила*** или берапроста***	15 мес.	Улучшились ФК и SatO ₂ , у ранее не получавших терапию — Т6МХ
Kaya et al., 2012 [19], проспективное	23	31	бозентан	нет	24 мес.	Улучшились систолическое ДЛА, Т6МХ, ФК, SatO ₂ и функция ПЖ
Zhang et al., 2011 [20], проспективное	84	28	силденафил	нет	12,3 мес.	Улучшились Т6МХ, одышка по Боргу, SatO ₂ , ДЛА и ЛСС
Chau et al., 2007 [21], проспективное	7 (54%)*	37	силденафил	нет	6 мес.	Улучшились систолическое и среднее ДЛА, ЛСС, ФК и SatO ₂ , Т6МХ не изменился
Раздел 2. Пациенты с синдромом Эйзенменгера при сложных (полная форма АВК, ТМА, ОАС, АЛА, функционально ЕЖС) ВПС						
Díaz-Caraballo et al., 2009 [22], проспективное	10	36	бозентан	нет	25 мес.	Улучшились Т6МХ и ФК
Раздел 3. Смешанные группы пациентов с синдром Эйзенменгера при «простых» (ДМЖП, ДМПП, ОАП) и «сложных» (АДЛВ, полная форма АВК, ДОС от ПЖ, ТМА, КТМС, АЛА с ДМЖП и/или ОАП, ДАЛП, ОАС, функционально ЕЖС, цианотичные пороки после системно-легочных анастомозов или реконструкции путей оттока из ПЖ) ВПС						
MAESTRO, Gatzoulis et al., 2019 [38], РКИ	226	32	мацитентан	27% – ИФДЭ5	4 мес.	Т6МХ**** и ФК не изменились, улучшились ЛСС и NT-proBNP
Ibrahim et al., 2006 [23], проспективное	11	31,9	бозентан	нет	16 нед.	Улучшились Т6МХ и одышка по Боргу, качество жизни не улучшилось
Poindron et al., 2006 [24], ретроспективное	11	34	бозентан	нет	6 мес.	Улучшились Т6МХ, одышка по Боргу, ФК и SatO ₂
D'Alto et al., 2007 [25], проспективное	22	38	бозентан	нет	12 мес.	Улучшились ФК, SatO ₂ , Т6МХ, одышка по Боргу, ЛСС, СВ
Monfredi et al., 2011 [26], ретроспективное	39	40,7	бозентан	нет	2,1 года	Улучшился Т6МХ у пациентов без синдрома Дауна
Williams et al., 2012 [27], проспективное	24	38,5–40,8**	бозентан	нет	38-40 мес.	При «сложных» ВПС улучшились Т6МХ; BNP, peakVO ₂ и SatO ₂ не изменились
D'Alto et al., 2013 [28], проспективное	74	38	бозентан	нет	13,6 мес.	Улучшились ФК, Т6МХ, легочный кровоток и ЛСС,
Zuckerman et al., 2011 [29], ретроспективное	17	32,2	амбризентан	12% – нет, 88% – переключение с бозентана или ситаксентана***	2,5 года	Улучшились Т6МХ, ФК и SatO ₂

Garg et al., 2007 [30], проспективное	21 (48,3%)*	25,9	силденафил	нет	18,7 мес.	Улучшились ФК, Т6МХ, среднее ДЛА, ЛСС, СИ и SatO ₂
Iversen et al., 2010 [31], РКИ	21	42	бозентан, затем силденафил	нет	9 мес.	Бозентан улучшил Т6МХ****, легочный кровоток и ЛСС. Добавление силденафила дополнительно не улучшило Т6МХ****, но повысило SatO ₂
Zeng et al., 2011 [32], проспективное	55	23,7-32,2**	силденафил	нет	12 нед.	Улучшились Т6МХ, легочный кровоток и ЛСС
Abd El Rahman et al., 2014 [33], проспективное	40	35,5	бозентан	нет	24 нед.	Улучшились Т6МХ, NT-proBNP, функция ПЖ, ПП и ЛЖ
Tay et al., 2011 [34], проспективное	12	34,3	силденафил	нет	3 мес.	Улучшились Т6МХ, ФК и качество жизни
Sun et al., 2013 [35], ретроспективное	121	30	силденафил	нет	35,8 мес.	Улучшились выживаемость, Т6МХ, ФК, легочный кровоток и ЛСС
Chon et al., 2017 [36], проспективное	11	44,2	ингаляционный илопрост	18% – БКК	48 нед.	Улучшились систолическое и среднее ДЛА, ЛСС, Т6МХ, ФК, SatO ₂ и функция ПЖ
El-Kersh et al., 2018 [37], проспективное	4	20-66	селексилаг	100% – АРЭ + иФДЭ-5	нет данных	Улучшился ФК

Раздел 4. Пациенты с ЛАГ после радикальной коррекции «простых» (ДМЖП, ДМПП и ОАП) ВПС

EARLY, Galiè et al., 2008 [48], РКИ	32 (17,3%)*	44,2–45,2**	бозентан	31% – БКК 15% – силденафил	6 мес.	Улучшились ЛСС****, среднее ДЛА, СИ, NT-pro-BNP, время до клинического ухудшения, Т6МХ**** не изменился
COMPASS-2, McLaughlin et al., 2015 [89], РКИ	20 (6%)*	53,9	бозентан	100% – силденафил	39,7–38 мес.	Риск прогрессирования ЛАГ**** и NT-proBNP не изменились, Т6МХ улучшился
SERAPHIN, Pulido et al., 2013 [49], РКИ	62 (8,4%)*	44,5–46,7**	мацитентан	61,4% – иФДЭ-5 5,4% – простаноиды	103,9 нед.	Снизился риск прогрессирования ЛАГ****, улучшились Т6МХ, ФК, время до фатального исхода или госпитализации вследствие ЛАГ
SUPER, Galiè et al., 2005 [50], РКИ	18 (6,5%)	47–51**	силденафил	нет	12 нед.	Улучшились Т6МХ****, ФК, среднее ДЛА и ЛСС
PATENT-1, Ghofrani et al., 2013 [51], РКИ	35 (7,9%)*	49–51**	риоцигуат	44% – АРЭ 6% – простаноиды	12 нед.	Улучшились Т6МХ****, индекс одышки по Боргу, ФК, ЛСС, NT-proBNP и время до клинического ухудшения
Post-hoc анализ подгруппы ВПС из PATENT-1, Rosenkranz et al., 2015 [54]	35	38	риоцигуат	34% – АРЭ 9% – простаноиды	12 нед.	Улучшились Т6МХ****, ФК, ЛСС и NT-proBNP
PATENT-2, продленная фаза PATENT-1, Rubin et al., 2015 [52]	33 (8,3%)*	50	риоцигуат	50% – АРЭ или простаноиды	2 года	Улучшились Т6МХ и ФК
GRIPHON, Sitbon et al., 2015 [53], РКИ	110 (9,5%)*	48,1	селексилаг	20,4% – нет 14,7% – АРЭ 32,4% – иФДЭ-5 32,5% – АРЭ+иФДЭ5	70,7 нед.	Снизился риск прогрессирования ЛАГ****, улучшились Т6МХ и NT-proBNP

Post-hoc анализ подгруппы ВПС из GRIPHON, Beghetti et al., 2019 [55]	110	40,3	селексиаг	31,8% - нет 16,4% - АРЭ 33,6% - иФДЭ-5 18,2% – АРЭ + иФДЭ5	76,9 нед.	Снизился риск прогрессирования ЛАГ****
Раздел 5. Смешанные группы пациентов с синдромом Эйзенменгера, ЛАГ с лево-правым сбросом, малыми/сопутствующими дефектами или состоянием после коррекции при «простых» (ДМЖП, ДМПП, ОАП) и «сложных» (полная форма АВК, ДОС от ПЖ, ТМА, КТМС, АЛА с ДМЖП и/или ОАП, ДАЛП, ОАС, гемитрункус, функционально ЕЖС, цианотичные пороки после системно-легочных анастомозов) ВПС						
Schulze-Neick et al., 2005 [56], проспективное	33	43	бозентан	нет	2,1 года	Улучшились Т6МХ, ФК и систолическое ДЛА
Sitbon et al., 2006 [57], ретроспективное	27	35	бозентан	15% – простаноиды	18,3 мес.	Улучшились Т6МХ и ФК, легочный кровоток и ЛСС
Benza et al., 2006 [58], ретроспективное	24	50	бозентан	33% – простаноиды	12 мес.	Улучшились систолическое и среднее ДЛА, давление в ПП, ЛСС и ФК
Apostolopoulou et al., 2007 [59], продленная фаза исследования Apostolopoulou et al., 2005 [60], проспективные	19	22	бозентан	нет	16 нед. [60], 2 года [59]	ФК улучшился через 16 нед. и 2 года; Т6МХ, одышка по Боргу, реакVO ₂ и время физической нагрузки улучшились через 16 нед., но через 2 года вернулись к исходным
Diller et al., 2007 [61], ретроспективное	18	41	бозентан	нет	29 мес.	Улучшились Т6МХ и ФК
Durongpisitkul et al., 2008 [62], ретроспективное	11	51,1	бозентан	нет	6 мес.	У пациентов синдромом Эйзенменгера улучшились Т6МХ и SatO ₂
Duffels et al., 2009 [63], ретроспективное	58	42	бозентан	нет	22 мес.	У пациентов без синдрома Дауна улучшились Т6МХ и качество жизни
Vis et al., 2013 [64], проспективное	64	36–46**	бозентан	нет	3,5 года	При отсутствии синдрома Дауна улучшились Т6МХ и УО
Baptista et al., 2013 [65], проспективное	14	37,1	бозентан	нет	6 мес.	Улучшились Т6МХ и ФК
Ye et al., 2014 [66], проспективное	24	23,8	бозентан	нет	6 мес.	Улучшились среднее ДЛА, Т6МХ и ФК
Herbert et al., 2017 [67], проспективное	15	38	мацитентан	60% – переключение с бозентана 33% – силденафил 7% – тадалафил***	289 дней	Улучшились Т6МХ и SatO ₂
Blok et al., 2017 [68], проспективное	40	45	мацитентан	100% – переключение с бозентана	6 мес.	Улучшились ФК, NT-pro-BNP, TAPSE, Т6МХ не улучшился
D'Alto et al., 2012 [44], проспективное	32	37,1	силденафил	100% – бозентан	6 мес.	Улучшились ФК, Т6МХ, одышка по Боргу, SatO ₂ , NT-proBNP, легочный кровоток и ЛСС
Lu et al., 2010 [69], проспективное	60	≥ 18	силденафил	нет	12 нед.	Улучшились Т6МХ****, одышка по Боргу, ФК, среднее ДЛА, СИ и ЛСС
Zeng et al., 2011 [70], проспективное	55	26,6–32,2**	силденафил	нет	12 нед.	Улучшились Т6МХ и ЛСС
EIGER, Cha et al., 2013 [71], проспективное	13	45	ингаляционный илопрост	нет	24 нед.	Улучшились Т6МХ, функция ПЖ и качество жизни; ДЛА и ЛСС не изменились
Chon et al., 2017 [72], проспективное	11	44,2	ингаляционный илопрост	18,2% – БКК	48 нед.	Улучшились систолическое и среднее ДЛА, ЛСС, ФК, SatO ₂ и функция ПЖ

Раздел 6. Пациенты с сегментарной ЛГ

Schuuring et al., 2013 [74], проспективное	7	32	бозентан	нет	12 мес.	Улучшились ФК, Т6МХ
Lim et al., 2008 [75], проспективное	5	28	силденафил	нет	3–6 мес.	Улучшился Т6МХ

Раздел 7. Пациенты с ЛГ после операции Фонтена

TEMPO, Hebert et al., 2014 [77], РКИ	75	20,3	бозентан	нет	14 нед.	Улучшились peakVO ₂ ^{****} , продолжительность нагрузки и ФК
Bowater et al., 2012 [78], проспективное	8	32,7	бозентан	нет	6 мес.	Улучшились систолическая функция системного желудочка и ФК
<i>Schuuring et al., 2013 [81], РКИ</i>	42	28	бозентан	нет	6 мес.	PeakVO ₂ ^{****} , физическая активность, качество жизни и NT-proBNP не улучшились
Derk et al., 2015 [79], проспективное	10	34	бозентан	нет	4 мес.	Улучшились Т6МХ и СВ
Agnoletti et al., 2017 [82], проспективное	8	25,5	мацитентан	нет	6 мес.	Улучшились ЛСС, СИ и ФК
Cedars et al., 2016 [83], РКИ	28	18–35	амбризентан	нет	12 нед.	Улучшились peakVO ₂ ^{****} и соотношение эквивалента вентилиции для кислорода; качество жизни** не изменилось
Giardini et al., 2008 [84], РКИ	27	22,2	силденафил	нет	однократный прием	Улучшилось peakVO ₂ ^{****} , легочный кровоток и СИ
Van De Bruaene et al., 2014 [85], проспективное	10	19,6	силденафил	нет	однократный прием	Улучшались ЛСС и СИ в покое и при физической нагрузке
Rhodes et al., 2013 [86], РКИ	18	17	ингаляционный илопрост	нет	однократная ингаляция	Улучшился кислородный пульс при пиковой нагрузке**** и peakVO ₂ ^{****}

Жирным шрифтом выделены наиболее значимые РКИ, *курсивом* – исследования, не показавшие эффективность препарата. * – % пациентов с ВПС от общего числа (если в исследование включались пациенты с ЛАГ другой этиологии), ** – колебания среднего возраста в разных подгруппах, *** – препарат не зарегистрирован в РФ, **** – первичные конечные точки исследований (при наличии).

АВК – атриовентрикулярный канал, АДЛВ – аномальный дренаж легочных вен, АЛА – атрезия легочной артерии, АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ДАЛП – дефект аорто–легочной перегородки, ДЛА – давление в легочной артерии, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ДОО – двойное отхождение сосудов, ЕЖС – единственный желудочек сердца, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИФД35 – ингибиторы фосфолиэстеразы-5, КТМС – корригированная транспозиция магистральных сосудов, ЛЖ – левый желудочек, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ОАП – открытый артериальный проток, ОАС – общий артериальный ствол, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, ТМА – транспозиция магистральных артерий, УО – ударный объем, ФК – функциональный класс, Эхо–КГ – эхокардиография, BNP – мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, SatO₂ – сатурация капиллярной крови кислородом, peakVO₂ – пиковое потребление кислорода, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Приложение 5. Информация для пациентов

• ЛГ устанавливается при повышении давления в сосудах легких. При наличии дополнительных признаков определяется ЛАГ, которая является одной из форм ЛГ. Это редкое сосудистое заболевание характеризуется постепенным развитием и, при отсутствии лечения, приводит к тяжелым последствиям.

• ВПС — дефект в структуре сердца и (или) крупных сосудов, присутствующий с рождения. Большинство пороков нарушают ток крови внутри сердца или по большому и малому кругам кровообращения. Пороки сердца являются наиболее частыми врожденными дефектами.

• У больных с ВПС может развиваться как ЛАГ, так и другие формы ЛГ. ВПС выступают в качестве фактора риска ЛАГ. У ряда больных ЛГ развивается после хирургического или эндоваскулярного лечения ВПС. К развитию ЛАГ также предраспо-

ложены пациенты с системными («ревматические») заболеваниями соединительной ткани, заболеваниями печени, а также некоторыми инфекциями.

• ЛГ встречается у людей всех возрастов, рас, чаще у женщин.
• Больные ЛГ обычно жалуются на одышку, головокружение и усталость, слабость; выраженность этих признаков обычно усугубляется с развитием болезни.

• Врачи разных специальностей могут диагностировать и лечить ЛАГ. Однако преимущество имеют врачи, которые у которых наблюдаются и лечатся большие группы больных ЛГ, так как опыт врача имеет очень большое значение.

• Есть несколько различных типов легочной гипертензии, и лечение может быть разным в зависимости от типа ЛГ, который Вы имеете. Только врач, имеющий опыт работы с больными ЛГ может правильно определить тип ЛГ и назначить лечение.

- Имеется множество различных тестов и методов обследования, используемых для того, чтобы заподозрить ЛГ. Однако верифицировать диагноз ЛГ можно только при катетеризации сердца и сосудов легких. Подробно о возможностях каждой диагностической процедуры узнайте у своего лечащего врача.

- Жизнь с ЛГ — это непрерывный пересмотр образа жизни. Вам, возможно, потребуется пренебречь некоторыми ежедневными делами, которые казались важными, прежде чем Вам была диагностирована ЛАГ, чтобы появилось время для некоторых Ваших новых обязанностей. Большинство пациентов, живущих с ЛГ, находят, что им становится не по силам тот активный образ жизни, к которому они привыкли. Решение задачи, прежде требующей час, может занять несколько дней или даже больше. Это характерная черта жизни с ЛГ, и она не должна быть причиной чувствовать себя неполноценным. Определите приоритеты в вопросах, требующих быстрого решения, а также в делах, которые могут подождать. Это поможет Вам сконцентрироваться на важных делах и опустить несущественные проблемы. Помните, что цели должны быть реалистичными для выполнения, а время для их решения должно быть достаточным.

- При ЛГ нет каких-либо специальных диет или продуктов, которые могут усугубить болезнь.

- При осложнении ЛГ развитием сердечной недостаточности следует ограничить употребление поваренной соли и количество выпиваемой жидкости. Поваренная соль содержит натрий, который регулирует баланс жидкости в Вашем организме. Когда содержание жидкости в тканях увеличивается (а это обычная проблема для пациентов с ЛАГ), объем крови также увеличивается, что представляет увеличение нагрузки на Ваше сердце. Один из самых эффективных способов снизить нагрузку на сердце — это уменьшение количества соли, употребляемой в пищу. Также известно, что диета с низким содержанием соли окажет большее влияние на Ваше здоровье, если она будет сочетать продукты, богатые кальцием, магнием, калием, и фосфором.

- Ограничение объема выпитой жидкости также поможет избежать или уменьшить отеки и задержку жидкости. Не рекомендуется выпивать более 2 литров в день, однако объем должен определяться индивидуально, проконсультируйтесь для определения питьевого режима с Вашим врачом.

- Для нормализации водного баланса Вам могут помочь следующие советы:

измерьте количество жидкости, которую Вы выпиваете каждый день, по крайней мере, в течение первых нескольких недель. Два литра жидкости равняются в среднем 8 чашкам. Не забудьте считать воду, которой Вы запиваете таблетки. Супы, мороженое, желе также должны быть посчитаны как жидкости. Увеличение веса — один из первых знаков, что Вы задерживаете жидкость. Взвешивайте себя ежедневно. Если Вы отмечаете увеличение веса при прежнем режиме питания, необходимо уведомить об этом своего врача.

- В настоящее время не установлено как влияют физические упражнения на прогноз при легочной гипертензии. Однако, если Вы вели до болезни спортивный образ жизни, посоветуйтесь со своим врачом, насколько целесообразны для Вас занятия спортом. Если Ваш врач одобряет занятия спортом, необходимо выполнение рекомендаций, чтобы не нанести себе вред:

- Не перенапрягаться. Занятие необходимо остановить при появлении таких признаков как дурнота, усталость, ощущение сдавливания в грудной клетке, учащенного сердцебиения или чрезмерной одышки. Между упражнениями используйте достаточное время для восстановления. Избегайте физической активности на улице при низкой температуре, высокой влажности.

- Помните, что подробно на все вопросы, связанные с ди-

агнозом легочная гипертензия, образом жизни и лечением, Вам поможет врач — специалист по легочной гипертензии.

- В настоящее время нет лекарства, излечивающего ЛГ. Однако имеются другие лекарственные препараты, способствующие улучшению и помогающие больным улучшать свое физическое состояние. Врач, являющийся специалистом по ЛГ, подберет вам адекватное вашему состоянию лечение и объяснит достоинства и преимущества различных его вариантов. Подбор терапии осуществляется индивидуально, помните, что все пациенты разные, и Ваш доктор подберет Вам вариант лечения, лучший при вашем случае.

- Пациенту с установленным диагнозом ЛАГ и назначением специфической терапии показано тщательное амбулаторное наблюдение с визитами к врачу каждые 3–6 мес. Требуется соблюдение общих мероприятий (см. «лечение»), регулярный приём лекарственных препаратов строго в соответствии с режимом лечения. В случае приема диуретиков — ежедневный контроль веса и диуреза, варфарина (МНО ежемесячно), при приеме АРЭ (ежемесячный контроль печеночных тестов).

- Всем пациентам, совершающим авиаперелеты в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы о диагнозе, местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контактной информации с ним.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020; 1:78-122 [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al]. EURASIAN CLINICAL GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION. *Eurasian heart journal*. 2020;(1):78-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
2. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Naraya S.V., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Eur Heart J*. 2021; Vol. 42 (6): 563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
3. Frost A., Badesch D., Simon J.R., et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53: 1801904. <https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>
4. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J*. 2016; 37: 67–119. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
5. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 304 с. [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: LLC «Medical Information Agency», 2018: 304 p. (In Russ.)]
6. 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):24–32. [Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry // *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; Vol. 91 (1):25–31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024>
7. Dimopoulos K., Wort S.J., Gatzoulis M.A. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: A call for action. *Eur Heart J*. 2014; 35:691–700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd437>
8. Lowe B.S., Therrien J., Ionescu-Ittu R., et al. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population: impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 538–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.033>

9. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации, 2020 [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines, 2020 (In Russ.)] <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137>
10. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009; 34 (4): 888–94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
11. Kaemmerer H., Apitz C., Brockmeier K., et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J of Cardiology.* 2018; 272: 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.078>
12. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Определение, классификация и первичное обследование пациентов. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66 (5):28-37 [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 1. Definition, classification and initial examination of patients. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2021;66(5):28-37. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-5-28-37>
13. Rosenzweig E.B., Abman S.H., Adatia I., et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J.* 2019; 53(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>
14. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl): D34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>
15. Cantor W.J., Harrison D.A., Moussadjji J.S., et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J. Cardiol.* 1999; 84: 677–81. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00415-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00415-4)
16. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30: 2493-537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297>
17. Stout K.K., Daniels C.J., Aboulhosn J.A., et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 139: e698-e800. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000603>
18. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А., соавт. Гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца после ранее выполненного суживания легочной артерии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008; 5:27-34. [Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., et al. Hemodynamic correction of the single functional ventricle after prior pulmonary arterial narrowing. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2008; 5:27-34 (In Russ.)]
19. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых (клиническая рекомендация). Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 59 (2): 135-47. [Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmal's A.A. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in adults (clinical guidelines). *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya, Thoracic and Cardiovascular Diseases, Russian journal).* 2017; 59 (2): 135-47. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2017-59-2-135-147>
20. Легочная гипертензия у детей. Российские клинические рекомендации, 2017. [Pulmonary hypertension in children. Russian clinical guidelines, 2017 (In Russ.)]. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/901>
21. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца, у детей. Российские клинические рекомендации, 2018. [Hypertensive pulmonary vascular disease associated with congenital heart disease in children. Russian clinical guidelines, 2018 (In Russ.)]. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/356>
22. Cerro M.J., Abman S., Diaz G., et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ.* 2011; 1(2):286–98. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.83456>
23. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. Москва. Практика. 2015, 928 с. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. Moscow. Practice. 2015, 928 p. (In Russ.)]
24. Apitz C., Hansmann G., Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016; 102 (Suppl 2): ii23–9. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307340>
25. Mocerri P., Kempny A., Liodakis E., et al. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome. *Int J Cardiol.* 2015; 179:455–460. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.100>
26. Kozlik-Feldmann G., Hansmann D., et al. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102 (Suppl 2): i42-ii8. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308378>
27. van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2241-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
28. Liu Y., Chen S., Zuhlke L., et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019; 48:455-46. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz009>
29. Lytzen R., Vejlsstrup N., Bjerre J., et al. Live-born major congenital heart disease in Denmark: incidence, detection rate, and termination of pregnancy rate from 1996 to 2013. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 829-37. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2009>
30. Moons P., Bovijn L., Budts W., et al. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation.* 2010; 122: 2264-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946343>
31. Marelli A.J., Ionescu-Iltu R., Mackie A.S., et al. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation.* 2014; 130: 749-56. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008396>
32. Van de Bruene A., Delcroix M., Pasquet A., et al. The Belgian Eisenmenger syndrome registry: Implications for treatment strategies? *Acta Cardiol.* 2009;64: 447–53. <https://doi.org/10.2143/AC.64.4.2041608>
33. van Riel A.C., Schuurin M.J., van Hensen I.D., et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol.* 2014; 174: 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.072>
34. Manes A., Palazzini M., Leci E., et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J.* 2014; 35: 716-24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp072>
35. McLaughlin V.V., Presberg K.W., Doyle R.L., et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004. 126 (1 Suppl):78S–92S. https://doi.org/10.1378/chest.126.1_suppl.78S
36. Marelli A.J., Mackie A.S., Ionescu-Iltu R., et al. Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007; 115:163–72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224>
37. Duffels M.G., Engelfriet P.M., Berger R.M. et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol.* 2007; 120(2):198-204. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.09.017>
38. Ramjug S., Hussain N., Hurdman J. et al. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: Comparison of clinical and anatomic-pathophysiologic classification. *J Heart Lung Transplant.* 2016. 35(5):610-18. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.016>
39. Diller G.P., Dimopoulos K., Kafka H., et al. Model of chronic adaptation: Right ventricular function in Eisenmenger syndrome. *Eur. Heart J. Suppl.* 2007; 9:H54–H60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sum019>
40. Alonso-Gonzalez R., Lopez-Guarch C.J., Subirana-Domenech M.T., et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP National Registry. *Int J Cardiol.* 2015; 184:717-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.031>
41. Kempny A., Hjortshøj C.S., Gu H., et al. Predictors of Death in Contemporary Adult Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter Study. *Circulation.* 2017;135(15):1432-1440. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023033>

42. Morse J.H., Barst R.J., Fotino M. Familial pulmonary hypertension: immunogenetic findings in four Caucasian kindreds. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:787–92. https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.4_Pt_1.787
43. Roberts K.E., McElroy J.J., Wong W.P., et al. BMP2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 24:371–74. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00018604>
44. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых. Методическое пособие. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2016. 28 с. ISBN 978-5-7982-0368-0. [Bockeria L.A., Gorbachevskiy S.V., Shmal's A.A. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in adults. Methodological manual. Bakoulev SCCS RAMS. 2016. 28 p. ISBN 978-5-7982-0368-0 (In Russ.)]
45. Хугаев Г.А., Шмальц А.А. Морфологическая оценка сосудов легких при легочной гипертензии, обусловленной врожденными пороками сердца. Архив патологии. 2021; 83 (5): 49–57. [Khugaev GA, Shmalts AA. Morphological assessment of pulmonary vessels in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Arkhiv Patologii*. 2021;83(5):49-57. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/patol20218305149>
46. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2012; 122 (12):4306-13. <https://doi.org/10.1172/JCI60658>
47. Iacobazzi D., Suleiman M.S., Ghorbel M., et al. Cellular and molecular basis of RV hypertrophy in congenital heart disease. *Heart*. 2016; 102(1):12-7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308348>
48. Bradford R., Tulloh R. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in adult congenital heart disease. *Br J Cardiac Nurs*. 2008; 3:138–45.
49. Rubens C., Ewert R., Halank M., et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001. 120(5):1562-69. <https://doi.org/10.1378/chest.120.5.1562>
50. Gorbachevsky Sv., Shmalts A.A. What can cause pulmonary vascular disease in functionally single ventricle? *Anatomy & Physiology: Current Research*. 2016; 6 (1). <https://doi.org/10.4172/2161-0940.1000e137>
51. Adatia I., Kothari S.S., Feinstein J.A. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; 137(6):52-61. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2861>
52. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство педиатров, кардиологов, неонатологов. -М.:Теремок.-2005.- 381 с. ISBN 5-9711-0011-4. [Sharykin A.S. Congenital heart disease. Guidelines for pediatricians, cardiologists, neonatologists. Moscow: Teremok. 2005:381. (In Russ.)]
53. Favoccia C., Constantine A.H., Wort S.J., et al. Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to adult congenital heart disease. *Expert Review of Cardiovasc Therapy* 2019; 17:449-59. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1623024>
54. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European Paediatric Cardiology (AEPC)*, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). *Eur Heart J*. 2010; 31(23):2915-57. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq249>
55. Heath D., Edwards J.E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*. 1958; 4 (Part 1):533-47. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.18.4.533>
56. Yamaki S., Horiuchi T., Miura M., et al. Pulmonary vascular disease in secundum atrial septal defect with pulmonary hypertension. *Chest*. 1986; 89(5):694-8. <https://doi.org/10.1378/chest.89.5.694>
57. Heath D., Helmholtz H.F. Jr, Burchell H., et al. Relation between structural change in the small pulmonary arteries and the immediate reversibility of pulmonary hypertension following closure of ventricular and atrial septal defects. *Circulation*. 1958; 18(6):1167-74. <https://doi.org/10.1161/01.cir.18.6.1167>
58. Есипова И.К. Некоторые вопросы патологии лёгких. АН СССР. 1962. [Esiyova I.K. Some questions in pulmonary pathology. The Academy of Sciences of the Soviet Union. 1962. (In Russ.)]
59. Haworth S.G., Rabinovitch M. Pulmonary circulation. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G (eds). *Paediatric Cardiology*, 3rd edn. Churchill Livingstone, Elsevier, Philadelphia, PA, 2010:117–141.
60. Rabinovitch M., Haworth S.G., Castaneda A.R., et al. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1978; 58(6):1107-22. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.58.6.1107>
61. Endo M., Yamaki S., Ohmi M., Tabayashi K. Pulmonary vascular changes induced by congenital obstruction of pulmonary venous return. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69 (1):193-7. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)01079-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)01079-6)
62. Dimopoulos K., Diller G.P., Opatowsky A.R., et al. Definition and Management of Segmental Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2018;7 (14):e008587. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008587>
63. Thiene G., Frescura C., Bini R.M., et al. Histology of pulmonary arterial supply in pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Circulation*. 1979; 60 (5):1066-74. <https://doi.org/10.1161/01.cir.60.5.1066>
64. Van Dissel A.C., Mulder B.J., Bouma B.J. The Changing Landscape of Pulmonary Arterial Hypertension in the Adult with Congenital Heart Disease. *J of Clin Med*. 2017; 6(4):40. <https://doi.org/10.3390/jcm6040040>
65. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия у детей с врожденными пороками сердца. Москва. 2018. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Plotnikova L.R. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. Moscow; ООО «Кедр», 2018; 91. (In Russ.)]
66. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Школьников М.А. Легочная гипертензия у детей. Москва. Актелон фармасьютикалз; 2013. [Pulmonary hypertension in children. Editors L.A. Bockeria, S.V. Gorbachevsky, M.A. Shkolnikova. Moscow: Aktelion farmasyutikalz, 2013; 416. (In Russ.)]
67. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. В кн.: Бокерия Л.А., Шмалов К.В. Детская кардиохирургия. Руководство для врачей. Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2016: 833–50. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Hypertensive pulmonary vascular disease associated with congenital heart defects. In: L.A. Bockeria, K.V. Shatalov (eds.). *Pediatric cardiac surgery. A guide for doctors*. Moscow, 2016; 833–850. (In Russ.)]
68. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38(9):879-901. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>
69. Lammers A.E., Apitz C., Zartner P., et al. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016; 102 (Suppl 2):ii1–13. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307792>
70. Dimopoulos K., Diller G.P. Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease. Springer; 2017. 368p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-46028-4>
71. Dimopoulos K., Prapa M., Gatzoulis M. Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. In: *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care*. Springer; 2013. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4619-3_182
72. Ikegami R., Ozaki K., Ozawa T., et al. Percutaneous Coronary Intervention for a Patient with Left Main Coronary Compression Syndrome. *Intern Med*. 2018; 57 (10):1421-4. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9534-17>
73. Butera G., Mansour N.B., De Marco F. Emergency transcatheter coronary intervention for left main compression secondary to pulmonary hypertension in a 4-year-old child. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 93(1):105-7. <https://doi.org/10.1002/ccd.27796>
74. Mamas M.A., Clarke B., Mahadevan V.S. Embolisation of systemic-to-pulmonary collaterals in patients with the Eisenmenger reaction presenting with haemoptysis. *Cardiol Young*. 2008; 18 (5):528-31. <https://doi.org/10.1017/S1047951108002680>
75. Larici A.R., Franchi P., Occhipinti M., et al. Diagnosis and management of hemoptysis. *Diagn Interv Radiol*. 2014; 20 (4):299-309. <https://doi.org/10.5152/dir.2014.13426>
76. Broberg C.S., Ujita M., Prasad S. et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(7):634–42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.056>
77. Placik B., Rodbard S., McMahon J., Swaroop S. Pulmonary artery dissection and rupture in Eisenmenger's syndrome. *Vasc Surg*. 1976; 10(2):72-80. <https://doi.org/10.1177/153857447601000203>
78. Areco D., Pizzano N. Pulmonary artery dissection: echocardiographic findings and diagnosis. *Echocardiography*. 2003; 20 (4): 375-7. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8175.2003.03044.x>

79. Mikhail G.W., Gibbs J.S., Yacoub M.H. Pulmonary and systemic arterial pressure changes during syncope in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104(11):1326-7. <https://doi.org/10.1161/hc3601.095274>
80. Moledina S., Hislop A.A., Foster H., et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart*. 2010; 96(17):1401-6. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.182378>
81. Чазова И. Е., Авдеев С. Н., Царева Н.А., соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014; 9:4-23. [Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 9:4-23. (In Russ.)]
82. Kaemmerer H., Koichiro N., Oechslin E., et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Congenital Heart Disease: Eisenmenger's Syndrome – A Global Perspectiv. 1st edition. Bremen: UNI-MED; 2013.
83. Oechslin E., Mebus S., Schulze-Neick I., et al. The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part III: Specific Management and Surgical Aspects. *Cur Cardiol Rev*. 2010; 6 (4):363–72. <https://doi.org/10.2174/157340310793566127>
84. Labombarda F., Kerros H., Grollier G. Eisenmenger syndrome due to a large ductus arteriosus. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010; 103 (11-12):623-5. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.02.004>
85. Dimopoulos K. Eisenmenger syndrome in an adult patient with a large patent ductus arteriosus. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(130): 558-64. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007013>
86. Рябыкина Г.В., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Электрокардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией. *Медицинский алфавит* 2017; 8:3-17. [Ryabikina G.V., Blinova E.V., Sakhnova T.A. Electrovectorcardiographic diagnosis of right ventricular hypertrophy in patients with pulmonary hypertension. *Practitioners' manual. Medical alphabet*. 2017;1(8):52-66. (In Russ.)]
87. Kamphuis V.P., Haecck M.L., Wagner G.S., et al. Electrocardiographic detection of right ventricular pressure overload in patients with suspected pulmonary hypertension. *J Electrocardiol*. 2014; 47(2):175-82. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2013.10.010>
88. Tongers J., Schwerdtfeger B., Klein G., et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2007; 153:127-32. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.09.008>
89. Юрпольская Л.А., Шмальц А.А. Рентгенография, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2021; 18(2):83-93. [Yurpol'skaya L.A., Shmalts A.A. X-ray methods and magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Children's Heart and Vascular Diseases*. 2021;18 (2):83–93 (in Russ.)] <https://doi.org/10.24022/1810-0686-2021-18-2-83-93>
90. Цаллагова З.С., Лазуткина В.К. Возможности традиционной рентгенографии в оценке легочной артериальной гипертензии. *Медицинская визуализация*. 2001; 4:59-63. [Tsallagova Z.S., Lazutkina V.K. Possibilities of radiography in assessment of pulmonary arterial hypertension. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2001; (4):58–63. (In Russ.)]
91. Рентгенодиагностика заболеваний сердца и сосудов. /Ред. М.А. Иванникова. - М., «Медицина», 1970. [X-ray diagnostics of diseases of the heart and blood vessels. /Ed. M.A. Ivanitskaya. - M., "Medicine", 1970. (In Russ.)]
92. Рентгенодиагностика в педиатрии. Руководство для врачей в 2-х томах. /Под ред. В.Ф.Баклановой, М.А.Филиппкина. - М.: Медицина,-1988.- Т.1.- 448 P. [X-ray diagnostics in pediatrics. Guide for doctors in 2 volumes. / Ed. V.F.Baklanova, M.A.Filippkina. - M.: Medicine, -1988.-V.1.- 448 P. (In Russ.)]
93. Детская кардиология. Под ред. Дж.Хоффмана. Пер.с англ. - М.: Практика.- 2006.-543С. [Pediatric cardiology. Ed. J. Hoffman. Translation from English - M.: Practice. - 2006.-543P. (In Russ.)]
94. Коробкова И.З., Лазуткина В.К., Низовцова Л.А. и др. Методические аспекты рентгенологической оценки легочной гипертензии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015. 4: 45-53 [Korobkova I.K., Lazutkina V.K., Nizovtsova L.A., Riden T.V. Radiographic assessment of pulmonary hypertension: Methodical aspects. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2015;(4):46-53. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-4-14-21>
95. Dimopoulos K., Giannakoulas G., Bendayan I., et al. Cardiothoracic ratio from postero-anterior chest radiographs: a simple, reproducible and independent marker of disease severity and outcome in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013.166:453-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.125>
96. Freedom R.M., Yoo Shi-joon, Mikailian H., Williams W.G. The Natural and Modified History of Congenital Heart Disease. 2008. Wiley-Blackwell- 904 p. <https://doi.org/10.1002/9780470986905.ch1>
97. Freedom R. M., Benson L.N., Smallhorn J.F. Neonatal Heart Disease. Springer-Verlag London 1992, 881p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-1814-5>
98. Koestenberger M., Apitz C., Abdul-Khalik H., Hansmann G. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and D6PK. *Heart*. 2016; 102 (Suppl 2): ii14-22. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307200>
99. Anderson R.H., Baker E.J., Penny D.J., et al. Paediatric cardiology. 3d edition. Elsevier, 2009.
100. Барышникова И.Ю., Шмальц А.А. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 2. Эхокардиография. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66 (6): 23–32. [Baryshnikova I.Yu., Shmalts A.A. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 2. Echocardiography. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021; 66(6):23–32 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-23-32>
101. Li W., West C., McGhie J., et al. Consensus recommendations for echocardiography in adults with congenital heart defects from the International Society of Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Int J Cardiol*. 2018; 272:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.058>
102. Augustine D.X., Coates-Bradshaw L.D., Willis J., et al. BSE pulmonary hypertension guideline 2018; 5 (3): G11–G24. <https://doi.org/10.1530/ERP-17-0071>
103. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23: 685-713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
104. Zaidi A., Knight D.S., Augustine D.X., et al. Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. 2020; 7 (1): G19–G41. <https://doi.org/10.1530/ERP-19-0051>
105. Amsallem M., Sternbach J.M., Adigopula S., et al. Addressing the controversy of estimating pulmonary arterial pressure by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29: 93–102. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.11.001>
106. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E., et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179 (7): 615-21. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1691OC>
107. Rimington H., Chambers J.B. Echocardiography: a practical guide for reporting and interpretation. Third edition. CRC Press; 2016. <https://doi.org/10.1201/b19334>
108. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Society of Echocardiography*. 2015; 28 (1): 1–39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
109. Abraham S., Weismann C.G. Left ventricular end-systolic eccentricity index for assessment of pulmonary hypertension in infants. *Echocardiography*. 2016; 33: 910–15. <https://doi.org/10.1111/echo.13171>
110. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29:277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
111. Friedberg M., Merten L. Tissue velocities, strain, and strain rate for echocardiographic assessment of ventricular function in congenital heart disease. *European J Echocardiography*. 2009; 10: 585-93. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/epj045>
112. Lai W.W., Mertens L.L., Cohen M.S., Geva T. Echocardiography in pediatric and congenital heart disease. From Fetus to Adult. Second Edition. Wiley Blackwell; 2016.

113. Mocerì P, Li W., Dimopoulos K. Echocardiography in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46028-4_11
114. Бокерия ЛА, Барышников И.Ю., Горбачевский С.В. Эхокардиография в диагностике и оценке легочной гипертензии. Учебное пособие. Москва. 2017. [Bokeriya L.A., Baryshnikova I.Yu., Gorbachevsky S.V. Echocardiography in the diagnosis and assessment of pulmonary hypertension. Tutorial. Moscow, 2017; 54 p. (In Russ.)]
115. Mertens L., Friedberg M.K. Systolic ventricular function. In: *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult*; 2016, Hoboken, US: Wiley-Blackwell, p.96-131.
116. Gurudevan S.V., Malouf P.J., Kahn A.M., et al. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance using Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20 (10):1167–71. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.02.004>
117. Sutherland G.R., Di Salvo G., Claus P., et al. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788-802. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.03.027>
118. D'Alto M., Dimopoulos K., Budts W., et al. Multimodality imaging in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2016; 102 (12): 910-18. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308903>
119. Puchalski M.D., Lui G.K., Miller-Hance W., et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019; 32 (2): 173–215. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.08.016>
120. Шария А.М., Мартынюк Т.В., Терновой С.К., Шария М.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике легочной артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2021;61(6):97-104. [Shariya A.M., Martynyuk T.V., Ternovoy S.K., Shariya M.A. Possibilities of Magnetic Resonance Tomography in Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2021;61(6):97-104. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.6.n1185>
121. Бокерия Л.А., Макаренко В.Н., Юрпольская Л.А. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностическом алгоритме врожденных пороков сердца: Что? Когда? Кому? – “за” и “против”. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2014; 3: 4-13. [L.A. Bokeriya, V.N. Makarenko, L.A. Yurpol'skaya. Computer tomography and magnetic resonance imaging in the diagnostic algorithm of congenital heart disease: what, when, who? – “for” and “against”. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014; 3: 4-13. (In Russ.)]
122. Latus H., Kuehne T., Beerbaum Ph., et all. Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/ pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016; 102: ii30–ii35. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308246>
123. van Wolferen S.A., Marcus J.T., Boonstra A., et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007. 28:1250-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl477>
124. Belokon N.A., Podzolkov V.P., Mitrofanov I.O. Congenital heart disease - M.: Medicine. - 1990. - 352p. (In Russ.)
125. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2281-329. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eut206>
126. Radenkovic D., Weingartner S., Ricketts L., et al. T1 mapping in cardiac MRI. *Heart Fail Rev*. 2017; 22:415–430. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9627-2>
127. Salerno M., Sharif B., Arheden H., et al. Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance Techniques and Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10:e003951. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.003951>
128. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents-body-scans_en.pdf
129. Odagiri K., Inui N., Hakamata A., et al. Noninvasive evaluation of pulmonary arterial blood flow and wall shear stress in pulmonary arterial hypertension with 3D phase contrast magnetic resonance imaging. *Springer Plus* 2016; 5: 1071. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2755-7>
130. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1187-1189. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm074>
131. Perloff J.K., Marelli A. *Perloff's Clinical Recognition of Congenital Heart Disease: Expert Consult Online and Print*, 6e. 6th edition. Philadelphia: Saunders; 2012.
132. de Siqueira M.E.M., Pozo E., Fernandes V.R., et all. Characterization and clinical significance of right ventricular mechanics in pulmonary hypertension evaluated with cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J of Cardiovasc Magn Res*. 2016; <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0258-x>
133. Tello K., Dalmer A., Vanderpool R., et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging-Based Right Ventricular Strain Analysis for Assessment of Coupling and Diastolic Function in Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12 (1): 2155-64. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.032>
134. Рентгенодиагностика заболеваний сердца и сосудов. Ред. М.А. Иванчикова. М., «Медицина», 1970. [X-ray diagnostics of diseases of the heart and blood vessels. Ed. M.A. Ivanitskaya. M., “Medicine”, 1970 (In Russ.)]
135. Макаренко В.Н., Юрпольская Л.А., Зеленикин М.М., Шинкарева Т.В. Компьютерная томография в оценке пациентов после операции Фонтана. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН*. 2010; 11 (1): 46-50. [Makarenko V.N., Yurpolskaya L.A., Zelenikin M.M., Shinkareva T.V. Computed tomography in the evaluation of patients after Fontan surgery. *Bulletin of the NCSSH them. A.N. Bakulev RAMS*. 2010; 11(1):46-50. (In Russ.)]
136. Kilner P., Nichol E., Rubens M. The roles of CT and CMR in Adult Congenital Heart Disease. In: *ESC Textbook of Cardiovascular Imaging*. 2nd ed, Oxford:Oxford University Press; 2015, p. 563-600.
137. Grosse-Wortmann L., Drolet Chr., Dragulescu An., et al. Aortopulmonary collateral flow volume affects early postoperative outcome after Fontan completion: A multimodality study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2012; 144:1329-36. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.03.032>
138. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015; 36:3075-3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
139. Ohno Y., Koyama H., Lee H.Y., Miura S. et all. Contrast-enhanced CT- and MRI-based perfusion assessment for pulmonary diseases: basics and clinical applications. *Diagn Interv Radiol*. 2016; 22: 407–421. <https://doi.org/10.5152/dir.2016.16123>
140. Pienn M., Kovacs G., Tscherner M., Avian A. et all. Non-invasive determination of pulmonary hypertension with dynamic contrast-enhanced computed tomography: a pilot study. *Eur Radiol*. 2014; 24:668–676. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-3067-8>
141. Соболев А.В., Шмальц А.А. Эндоваскулярная диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Катетеризация сердца и ангиокардиография. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021; 8 (3): 263–71. [Sobolev A.V., Shmalts A.A. Endovascular diagnostics of pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Part 1. Cardiac catheterization and angiography. *Russian journal of endovascular surgery*. 2021; 8(3):263–71. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2021-8-3-263-271>
142. Guillintia P., Peterson K.L., Ben-Yehuda O. Cardiac catheterization techniques in pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*. 2004; 22: 401–15. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2004.04.011>
143. Peterson K.L., Nicod P. *Cardiac catheterization: methods, diagnosis, and therapy*. Saunders, Philadelphia; 1997.
144. Barnett C., Ben-Yehuda O. *Cardiac Catheterization in the Patient with Pulmonary Hypertension*. Textbook of Pulmonary Vascular Disease Springer, Science+Business Media, LLC; 2011. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-87429-6>
145. Горбачевский С.В., Белкина М.В., Колединский Д.Г., соавт. Инвазивный мониторинг давления в легочной артерии — объективный метод оценки степени тяжести легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2006; 4: 77–81. [orbachevsky S.V., Belkina M.V., Koledinsky D.G., et al.

- Invasive pulmonary artery pressure monitoring is an objective method for assessing the severity of pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Children's diseases of the heart and blood vessels*. 2006; 4:77–81. (In Russ)].
146. Wilkinson J.L. The Fontan circulation. Results, late Follow-up and management. *Heart Views*. 2004; 4 (4): 73-78.
 147. Fredenburg T.B., Johnson T.R., Cohen M.D. The Fontan Procedure: Anatomy, Complications, and Manifestations of Failure. *RadioGraphics*. 2011;31(2): 453–463. <https://doi.org/10.1148/rf.312105027>
 148. Bergersen L., Foerster S., Marshall A.C., Meadows J. (eds). *Congenital heart disease: the catheterization manual*. Springer, New York; 2009. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-77292-9>
 149. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. (ред.). *Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов*. Москва, ИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2008.
 150. Sitbon O., Humbert M., Jais X., et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111:3105–11. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486>
 151. Barst R.J. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1986; 89:497–503. <https://doi.org/10.1378/chest.89.4.497>
 152. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327:76–81. <https://doi.org/10.1056/NEJM199207093270203>
 153. Douwes J.M., van Loon RLE, Hoendermis E.S., et al. Acute pulmonary vasodilator response in paediatric and adult pulmonary arterial hypertension: occurrence and prognostic value when comparing three response criteria. *Eur Heart J*. 2011; 32(24):3137-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr282>
 154. Chessa M. Cardiac Catheterization. In: Dimopoulos K, Diller G.P. (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
 155. Hoeper M.M., Lee S.H., Voswinkel R., et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:2546–52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.061>
 156. Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: Comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005. 112:828–35. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800>
 157. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P., et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1192–1201. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.083>
 158. Gabler N.B., French B., Strom B.L., et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012; 126: 349–56. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890>
 159. Глушко Л.А., Шмальц А.А. Оценка состояния кардиореспираторной системы при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (2): 167-179. [Glushko L.A., Shmalts A.A. Assessment of the state of the cardiorespiratory system in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Creative cardiology*. 2021; 15(2): 167-179. (In Russ)].
 160. Arena R., Lavie C.J., Milani R.V., et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (2): 159-73. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.09.003>
 161. Johnson M.K., Thompson S. The role of exercise testing in the modern management of pulmonary arterial hypertension. *Diseases*. 2014; 2: 120-47. <https://doi.org/10.3390/diseases2020120>
 162. Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y., et al. *Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012, 572 p.
 163. Seeger W., Adir Y., Barbera J.A., et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D109–16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.036>
 164. Johnson J.T., Yetman A.T. Cardiopulmonary exercise testing in adults with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol*. 2012; 34: 47–52.
 165. Laveneziana P., Garcia G., Joureau B. et al. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2013. 41:578-587. <https://doi.org/10.1183/09031936.00223611>
 166. Ferrazza A.M., Martolini D., Valli G., Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration*. 2009; 77 (1): 3-17. <https://doi.org/10.1159/000186694>
 167. Mantegazza V., Apostolo A., Hager A. Cardiopulmonary Exercise Testing in Adult Congenital Heart Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14 (Suppl.1): S93-S101. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201611-876FR>
 168. Diller G.P., Kempny A., Inuzuka R., et al. Survival prospects of treatment naïve patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience. *Heart*. 2014; 100(17): 1366-72. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305690>
 169. Buys R., Cornelissen V., Van De Bruene A., et al. Measures of exercise capacity in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2011; 153 (1): 26-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.08.030>
 170. Таран И.Н., Валиева З.С., Мартынюк Т.В., и соавт. Спирометрия в стратификации риска пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017; 4: 86-92. [Taran I.N., Valieva Z.S., Martynyuk T.V., et al. Spirometry in risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal*. 2017; 4:86-92. (In Russ)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2017-4-86-92>
 171. Zhao Q.H., Wang L., Pudasaini B., et al. Cardiopulmonary exercise testing improves diagnostic specificity in patients with echocardiography-suspected pulmonary hypertension. *Clin Cardiol*. 2017; 40 (2): 95-101. <https://doi.org/10.1002/clc.22635>
 172. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. и соавт. Диагностика и лечение легочной гипертензии. *Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 6: Приложение 2. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. et al. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Russian recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 6: Appendix 2. (In Russ)].
 173. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J., Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1028–35. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02964-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02964-9)
 174. Alonso-Gonzalez R., Borgia F., Diller G.P., et al. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation*. 2013; 127 (8): 882-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126755>
 175. Ferguson G.T., Enright P.L., Buist A.S., Higgins M.W. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest*. 2000;117 (4): 1146-61. <https://doi.org/10.1378/chest.117.4.1146>
 176. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е., соавт. Перфузионная сцинтиграфия легких у больных с легочной гипертензией различной этиологии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2015; 4: 21-25. [Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Samoilenko L.E., et al. Perfusion lung scintigraphy in patients with pulmonary hypertension of various etiologies. *Eurasian Cardiology Journal*. 2015; 4:21-25. (In Russ)].
 177. Tunariu N., Gibbs S.R., Win Z., et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007; 48: 680-84. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438>
 178. Albrecht T., Blomley M.J., Cosgrove D.O., et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*. 1999; 353: 1579-83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06373-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06373-9)
 179. Perloff J.K. Systemic complications of cyanosis in adults with congenital heart disease. Hematologic derangements, renal function, and urate metabolism. *Cardiol Clin* 1993; 11: 689-99.
 180. Giannakoulas G., Mouratoglou S., Gatzoulis M.A., et al. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2014; 174 (3): 618–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.156>
 181. Fenster B.E., Lasalvia L., Schroeder J.D., et al. Cystatin C for pulmonary hypertension. *Respirology*. 2014. 19: 583-89. <https://doi.org/10.1111/resp.12259>
 182. Scognamiglio G., Kempny A., Price L.C., et al. C-reactive protein in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and its prognostic value. *Heart*. 2014. 100:1335-1341. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305494>
 183. Dimopoulos K., Okonko D.O., Diller G.P., et al. Abnormal ventilatory response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival. *Circulation* 2006; 113 (24): 2796-802. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594218>

184. Deanfield J., Thaulow E., Warnes C., et al. Management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1035-84. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00131-3](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00131-3)
185. Yang-Ting S., Aboulhosn J., Sun X.G. et al. Effects of pulmonary vasodilator therapy on ventilatory efficiency during exercise in adults with Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2011; 6 (2): 139-46.
186. Dimopoulos K., Inuzuka R., Goletto S., et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010; 121: 20-25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883876>
187. Diller G.P., Korten M.A., Bauer U.M., et al. German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016; 37: 14491455. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv743>
188. Oster M., Bhatt A., Zaragoza-Macias E., et al. Interventional therapy versus medical therapy for secundum atrial septal defect: a systematic review (part 2) for the 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 139: e000-000. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000605>
189. Shah D., Azhar M., Oakley C.M., et al. Natural history of secundum atrial septal defect in adults after medical or surgical treatment: a historical prospective study. *Br Heart J.* 1994; 71: 224-27. <https://doi.org/10.1136/hrt.71.3.224>
190. Cho Y.H., Jun T-G., Yang J-H., et al. Surgical strategy in patients with atrial septal defect and severe pulmonary hypertension. *Heart Surg Forum.* 2012; 15:E111-5. S4.1.1-21.
191. Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., Kirklin J.W. Surgical implications of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Adv Cardiol.* 1978; S4: 225-31. <https://doi.org/10.1159/000401033>
192. Yan C., Zhao S., Jiang S., et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with severe pulmonary arterial hypertension in adults. *Heart.* 2007; 93: 514-18. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.091215>
193. Gamboa R., Rios-Méndez R.E., Mollón F.P., et al. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in adults using different devices. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63: 726-29. [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(10\)70147-x](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(10)70147-x)
194. Jeong Y-H., Yun T-J., Song J-M., et al. Left ventricular remodeling and change of systolic function after closure of patent ductus arteriosus in adults: device and surgical closure. *Am Heart J.* 2007; 154: 436-40. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.04.045>
195. Zabal C., García-Montes J.A., Buendía-Hernández A., et al. Percutaneous closure of hypertensive ductus arteriosus. *Heart.* 2010; 96: 625-29. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.185025>
196. Lim D.S., Forbes T.J., Rothman A., et al. Transcatheter closure of high-risk muscular ventricular septal defects with the CardioSEAL occluder: initial report from the CardioSEAL VSD registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70 (5): 740-44
197. Chessa M., Butera G., Negura D., et al. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects in adult: mid-term results and complications. *Int J Cardiol.* 2009; 133 (1):70-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.11.098>
198. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Паллиативное предсердное и артериальное переключение при транспозиции магистральных артерий с дефектом межжелудочковой перегородки и тяжелой легочно-сосудистой болезнью. Детские болезни сердца и сосудов. 2019; 16 (2): 86-94. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Palliative atrial and arterial switching in transposition of the main arteries with ventricular septal defect and severe pulmonary vascular disease. *Children's diseases of the heart and blood vessels.* 2019; 16(2): 86-94. (In Russ)].
199. Петросян К.В., Горбачевский С.В., Дадабаев Г.М., Пардаев Д.Б. Стентирование ствола левой коронарной артерии у пациентки с легочной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2017; 3: 86-87. [Petrosyan K.V., Gorbachevsky S.V., Dadabaev G.M., Paradaev D.B. Stenting of the trunk of the left coronary artery in a patient with pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal.* 2017; 3:86-87. (In Russ)].
200. Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Dadabaev G.M., et al. Outcomes of Atrioseptostomy with Stenting in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension from a Large Single-Institution Cohort. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(9): 725. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090725>
201. Горбачевский С.В., Пурсанов М.Г., Шмальц А.А., соавт. Результаты атриосептостомии со стентированием у больных с идиопатической и схожими формами легочной артериальной гипертензии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 61 (2): 100-113. [Gorbachevsky S.V., Pursanov M.G., Shmalts A.A., et al. Results of atrioseptostomy with stenting in patients with idiopathic and similar forms of pulmonary arterial hypertension. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2019; 61(2): 100-113.. (In Russ)].
202. Шмальц А.А., Нишоннов Н.А. Атриосептостомия у больных с легочной гипертензией. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015; 57 (5): 18-25.[Shmalts A.A., Nishonov N.A. Atrioseptostomy in patients with pulmonary hypertension. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2015; 57(5): 18-25. (In Russ)].
203. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult lung and heart-lung transplant report 2012. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31:1073-86. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.08.004>
204. Fadel E., Mercier O., Musso S., et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 38: 277-84. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.02.039>
205. Hopkins W.E., Ochoa L.L., Richardson G.W., et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 1996; 15 (1):100-5.
206. Moons P., De Geest S., Budts W. Comprehensive care for adults with congenital heart disease: expanding roles for nurses. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2002; 1: 23-28. [https://doi.org/10.1016/S1474-5151\(01\)00014-7](https://doi.org/10.1016/S1474-5151(01)00014-7)
207. Baumgartner H., Budts W., Chessa M., et al. Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. Recommendations for organization of care for adults with congenital heart disease and for training in the subspecialty of 'Grown-up Congenital Heart Disease' in Europe: a position paper of the Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2014; 35: 686-90. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
208. Thomet C., Moons P., Budts W., et al. ESC Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease. Staffing, activities, and infrastructure in 96 specialised adult congenital heart disease clinics in Europe. *Int J Cardiol* 2019; 292: 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.077>
209. Popelová J., Oechslin E., Kaemmerer H., Sutton M. Congenital Heart Disease in Adults 2008 Informa UK Ltd. -183p. <https://doi.org/10.3109/9780203091685>
210. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesslink J.W., Bauersachs J., et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018; 39: 31653241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
211. Śliwa K., van Hagen I.M., Budts W., et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18 (9): 1119-28. <https://doi.org/10.1002/ehf.594>
212. Jai's X., Olsson K.M., Barbera J.A., et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J.* 2012; 40: 881-85. <https://doi.org/10.1183/09031936.00141211>
213. Kovacs A.H., Sears S.F., Saidi A.S. Biopsychosocial experiences of adults with congenital heart disease: review of the literature. *Am Heart J* 2005; 150: 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.025>
214. Raines D.E., Liberthson R.R., Murray J.R. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth.* 1996; 8: 341-47. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(96\)00084-0](https://doi.org/10.1016/0952-8180(96)00084-0)
215. Grünig, E., Benjamin, N., Krüger, U., et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:30-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.085>
216. Blanche C., Alonso-Gonzalez R., Uribarri A. et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2018. 267:79-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.062>
217. Cohn J.N. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 577. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00915-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00915-9)
218. Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A., et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERRA). *Circulation.* 2014; 129: 57-65. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526>
219. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>

220. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39:1330-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>
221. Pujol C., Niesert A.C., Engelhardt A., et al. Usefulness of direct oral anticoagulants in adult congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2016; 117: 450-55. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.062>
222. Yang H., Bouma B.J., Dimopoulos K., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for thromboembolic prevention, are they safe in congenital heart disease? Results of a worldwide study. *Int J Cardiol*. 2019; 299: 123-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.014>
223. Sandoval J., Aguirre J.S., Pulido T., et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:1682-87. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2106076>
224. Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M., et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131: 493-98. <https://doi.org/10.1164/arrd.1985.131.4.493>
225. van de Veerdonk M.C., Kind T., Marcus J.T., et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 2511-19. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.068>
226. Rich S., Seidlitz M., Dodin E., et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998; 114: 787-92. <https://doi.org/10.1378/chest.114.3.787>
227. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Особенности тактики ведения и выбора специфической терапии у взрослых пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца. *Евразийский кардиологический журнал*. 2018. 1: 48-53. [Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Chazova I.Y. Tactics features of conducting and choosing specific therapy for adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eurasian heart journal*. 2018;(1):48-59. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2018-1-48-53>
228. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у детей с врожденными пороками сердца. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017; 96 (6):126-139. [Shmalts A.A., Gorbachevskiy S.V. Evidence base for specific pulmonary vasodilators in children with congenital heart defects. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2017; 96 (6): 126-139. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-126-139>
229. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у взрослых с врожденными пороками сердца. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (9): 1106-1116. [Shmalts A.A., Gorbachevskiy S.V. Evidence base for specific pulmonary vasodilators in adults with congenital heart disease. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93(9):1106-1116. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201022>
230. Шмальц А.А., Белкина М.В., Горбачевский С.В. Специфические легочные вазодилататоры после операции Фонтана. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2017; 14 (1): 16-24. [Shmal'ts A.A., Belkina M.V., Gorbachevskiy S.V. Specific pulmonary vasodilators after Fontan operation. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov (Children's Heart and Vascular Diseases)*. 2017; 14 (1): 16-24 (in Russ.)] <https://doi.org/10.24022/1810-0686-2017-14-1-16-24>
231. Траклор®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛС-002509. [Tracleer®. Instructions for use of a medicinal product for medical use. LS-002509 (In Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=93619b5d-c8c6-4bdb-b201-88aff22c785c&t=
232. Бозенекс. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-004208. [Bosnecx. Instructions for medical use of the medicinal product. LP-004208 (In Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=68d79ec9-1045-403c-be20-e88cc33f0aa6&t=
233. Опсамит®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-003310. [Opsumit®. Instructions for use of a medicinal product for medical use. LP-003310. (In Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2c51f9d-696d-4b23-881a-8c8d0fec4b96&t=
234. Апбрави. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-005577. [Upbravi. Instructions for use of a medicinal product for medical use. LP-005577. (In Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=094dda8d-ba79-4353-83f9-98ea68b865aa&t=
235. Manes A. PAH in Patients with Prevalent Systemic-Pulmonary Shunts and PAH in Patients with Small Cardiac Defects. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017
236. Idorn L., Sondergaard L. Pulmonary Vascular Disease in Patients with Fontan-Type Circulation. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
237. Moledina Sh., Theocharis P. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Previous Reparative Surgery. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
238. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 80-85. [Shmalts A.A., Gorbachevskiy S.V. Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12). (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.000840>
239. D'Alto M., Diller G.P. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current advanced management strategies. *Heart*. 2014; 100 (17):1322-28. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305574>
240. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Антагонисты рецепторов эндотелина при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра. *Российский кардиологический журнал* 2009; 4:73-81. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension: yesterday, today and tomorrow. *Russian Journal of Cardiology* 2009; 4:73-81. (In Russ.)]
241. Galie N., Manes A., Palazzini M., et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*. 2008. 68:1049-66. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868080-00004>
242. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J., et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346: 896-903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012212>
243. Galie N., Beghetti M., Gatzoulis M.A., et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006; 114 (1): 48-54. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715>
244. Gatzoulis M.A., Beghetti M., Galie N., et al. Long-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008; 127 (1): 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.04.078>
245. Galie N., Rubin L., Hoeper M., et al. Treatment of patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371 (9630): 2093-100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60919-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60919-8)
246. Sitbon O., Beghetti M., Petit J., et al. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36 Suppl 3: 25-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01685.x>
247. Benza R.L., Rayburn B.K., Tallaj J.A., et al. Efficacy of bosentan in a small cohort of adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Chest*. 2006; 129 (4):1009-15. <https://doi.org/10.1378/chest.129.4.1009>
248. Diller G.P., Dimopoulos K., Kaya M.G., et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2007; 93 (8): 974-76. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.089185>
249. Durongpisitkul K., Jakrapanichakul D., Sompradikul S. A retrospective study of bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *J Med Assoc Thai*. 2008; 91 (2): 196-202.
250. Duffels M.G., Vis J.C., van Loon R.L., et al. Effect of bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome. *Am J Cardiol*. 2009; 103 (9): 1309-15. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.021>
251. Vis J.C., Duffels M.G., Mulder P., et al. Prolonged beneficial effect of bosentan treatment and 4-year survival rates in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013; 164 (1): 64-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.064>

252. Baptista R, Castro .G, da Silva A.M., et al. Long-term effect of bosentan in pulmonary hypertension associated with complex congenital heart disease. *Rev Port Cardiol.* 2013; 32 (2): 123-29. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.02.023>
253. Pulido T., Adzenkho I., Channick R.N., et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–818. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917>
254. Gatzoulis M.A., Landzberg M., Beghetti M., et al. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation.* 2019; 139(1):51-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033575>
255. Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353 :2148–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050010>
256. Lu X.L., Xiong C.M., Shan G.L., et al. Impact of sildenafil therapy on pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Ther.* 2010; 28 (6): 350-55. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00213.x>
257. Chau E.M., Fan K.Y., Chow W.H. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2007; 120 (3): 301-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.10.018>
258. Zeng W.J., Lu X.L., Xiong C.M., et al. The efficacy and safety of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension associated with the different types of congenital heart disease. *Clin Cardiol.* 2011; 34 (8): 513-18. <https://doi.org/10.1002/clc.20917>
259. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V., et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J.* 31 (9):1124-31. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq011>
260. Ghofrani H. A., Galiè N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(4): 330-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>
261. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология* 2016; 26 (1): 85-91 [Shmal'ts A.A., Gorbachevskiy S.V. Riociguat and sildenafil for pulmonary hypertension: similarity and difference. *PULMONOLOGIYA.* 2016;26(1):85-91. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91>
262. Валиева З.С., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Применение риоцигуата для лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Кардиология.* 2020; 60 (8): 115-23. [Valieva Z.S., Gratsianskaya S.E., Martynyuk T.V. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat is the first-line therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Kardiologiya.* 2020;60(8):115-123. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.8.n1198>
263. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation* 2011; 123: 2263-2274. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738>
264. Rubin L.J., Galiè N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J.* 2015; 45 (5): 1303-13. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090614>
265. Rosenkranz S., Ghofrani H.A., Beghetti M., et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2015;101 (22): 1792-99. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307832>
266. Cha K.S., Cho K.I., Seo J.S., et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol.* 2013; 112 (11):1834-39. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.003>
267. Chon M.K., Cho K.I., Cha K.S., et al. Effects of long-term iloprost treatment on right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome. *J Cardiol.* 2017; 69 (5):741-46. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2016.07.002>
268. Sitbon O., Channick R., Chin K.M., et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373(26):2522-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>
269. Beghetti M., Channick R.N., Chin K.M., et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21 (3): 352-59. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1375>
270. Hascoet S, Fournier E, Jaïs X., et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(5):303-316 <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>
271. Li Q., Kuang H.Y., Wu Y.H., et al. What is the position of pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(20):e15632. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015632>
272. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Sarubbi B, Santoro G, Grimaldi N et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol.* 2012; 155 (3):378-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.10.051>
273. Varela D.L., Teleb M., El-Mallah W. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a systematic review. *Open Heart.* 2018; 5(1):e000744. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000744>
274. Brida M., Gatzoulis M.A. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart.* 2018; 104 (19): 1568-74. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312106>
275. Schuurin M.J., Bouma B.J., Cordina R., et al. Treatment of segmental pulmonary artery hypertension in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013; 164 (1): 106-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.084>
276. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, et al., Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation.* 2014; 130(23):2021-30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008441>
277. Agnoletti G., Gala S., Ferroni F., et al. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 153 (6): 1468-75. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.01.051>
278. Schuurin M.J., Vis J.C., van Dijk A.P., et al. Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15 (6): 690-98. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/htf017>
279. Giardini A., Balducci A., Specchia S., et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J.* 2008; 29 (13): 1681-87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn215>
280. Van De Bruaene A., La Gerche A., et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics in Fontan patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014; 7 (2): 265-73. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001243>
281. Blok I.M., van Riel A.C.M.J., van Dijk A.P.J., et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *Int J Cardiol.* 2017; 227: 51-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.211>
282. Gelatt M., Hamilton R.M., et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 194-201. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(96\)00424-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00424-x)
283. Dearani J.A., Danielson G.K., Puga F.J., et al. Late follow-up of 1095 patients undergoing operation for complex congenital heart disease utilizing pulmonary ventricle to pulmonary artery conduits. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:399-410. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)04547-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)04547-2)
284. Giannakoulas G., Gatzoulis M.A. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: current perspectives and future challenges. *Hellenic J Cardiol* 2016; 57:218-22. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2016.05.002>
285. Van De Bruaene A., Toh N., et al. Pulmonary hypertension in patients with a subaortic right ventricle: prevalence, impact and management. *Heart* 2019;105:1471-78. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314756>
286. De Pasquale G., Bonassin Tempesta F, Lopes BS, et al. High prevalence of baffle leaks in adults after atrial switch operations for transposition of the great arteries. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18: 531-35. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ewt276>
287. Rydman R., Gatzoulis M.A., Ho S.Y., et al. Systemic right ventricular fibrosis detected by cardiovascular magnetic resonance is associated with clinical outcome, mainly new-onset atrial arrhythmia, in patients after atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015; 8: e002628. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002628>
288. Zaragoza-Macias E., Zaidi A.N., Dendukuri N., Marelli A. Medical therapy for systemic right ventricles: a systematic review (part 1) for the 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 1564-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1030>
289. Voet A., Rega F., de Bruaene A.V., et al. Long-term outcome after treatment of isolated pulmonary valve stenosis. *Int J Cardiol.* 2012; 156: 11-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.10.038>

290. Raissadati A., Nieminen H., Sairanen H., Jokinen E. Outcomes after the Mustard, Senning and arterial switch operation for treatment of transposition of the great arteries in Finland: a nationwide 4-decade perspective. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 52: 573-80. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx107>
291. Hernandez-Madrid A., Paul T., Abrams D., et al. ESC Scientific Document Group. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease, endorsed by HRS, PACES, APHS, and SOLACE. *Europace.* 2018; 20:1719-53. <https://doi.org/10.1093/europace/eux380>
292. Redington A.N., Somerville J. Stenting of aortopulmonary collaterals in complex pulmonary atresia. *Circulation.* 1996; 94: 2479-84. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.10.2479>
293. Hsu C.H., Gombert-Maitland M., Glassner C. et al. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Clin Pract Suppl.* 2011; 172: 6-14. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02711.x>
294. D'Alto L., Somerville J., Presbitero P., et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1845-55. <https://doi.org/10.1053/ehj.1998.1046>
295. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2020; 1:78-122 [Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal.* 2020;(1):78-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
296. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Naraya S.V., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Eur Heart J.* 2021; Vol. 42 (6): 563-645.
297. Frost A., Badesch D., Simon J.R., et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801904.
298. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 67-119.
299. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 304 с. [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Ser. Library of the National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of Russia. М.: ООО Medical Information Agency, 2018. 304 p. (in Russ.)]
300. 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): 24-32. [Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: analysis of a six-year follow-up according to the National Register. *Therapeutic archive.* 2019; 91(1): 24-32 (in Russ.)]
301. Dimopoulos K., Wort S.J., Gatzoulis M.A. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: A call for action. *Eur Heart J.* 2014; 35: 691-700.
302. Lowe B.S., Therrien J., Ionescu-Ittu R., et al. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population: impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 538-46.
303. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации, 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137> [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines, 2020 (in Russ.)]
304. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009; 34 (4): 888-94.
305. Kaemmerer H., Apitz C., Brockmeier K., et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J of Cardiology.* 2018; 272: 79-88.
306. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Определение, классификация и первичное обследование пациентов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021; 66 (5):28-37. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 1. Definition, classification and initial examination of patients. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021; 66(5):28-37 (in Russ.)]
307. Rosenzweig E.B., Abman S.H., Adatia I., et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J.* 2019; 53(1).
308. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl): D34-41.
309. Cantor W.J., Harrison D.A., Moussadji J.S., et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J. Cardiol.* 1999; 84: 677-81.
310. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30: 2493-537.
311. Stout K.K., Daniels C.J., Aboulhosn J.A., et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 139: e698-e800.
312. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А., соавт. Гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца после ранее выполненного суживания легочной артерии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2008; 5: 27-34. [Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., et al. Hemodynamic correction of the functionally single ventricle of the heart after previously performed narrowing of the pulmonary artery. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2008; 5:27-34. (in Russ.)]
313. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых (клиническая рекомендация). *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2017; 59 (2): 135-47. [Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in adults (clinical recommendation). *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2017; 59(2): 135-47 (in Russ.)]
314. Легочная гипертензия у детей. Российские клинические рекомендации, 2017. [Pulmonary hypertension in children. Russian clinical guidelines, 2017 (in Russ.)] <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/901>.
315. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца, у детей. Российские клинические рекомендации, 2018. [Hypertensive pulmonary vascular disease associated with congenital heart disease in children. Russian clinical guidelines, 2018 (in Russ.)] <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/356>.
316. Cerro M.J., Abman S., Diaz G., et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ.* 2011; 1 (2): 286-98.
317. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. Москва. Практика. 2015, 928 с. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. Moscow. Practice. 2015, 928 s (in Russ.)]
318. Apitz C., Hansmann G., Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016; 102 (Suppl 2): ii23-9.
319. Mocer P., Kempny A., Liodakis E., et al. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome. *Int J Cardiol.* 2015; 179:455-460.
320. Kozlik-Feldmann G., Hansmann D., et al. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102 (Suppl 2): i42-i48.
321. van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2241-47.
322. Liu Y., Chen S., Zuhlke L., et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019; 48:455-46.

323. Lytzen R., Vejstrup N., Bjerre J., et al. Live-born major congenital heart disease in Denmark: incidence, detection rate, and termination of pregnancy rate from 1996 to 2013. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 829-37.
324. Moons P., Bovijn L., Budts W., et al. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. 2010; 122: 2264-72.
325. Marelli A.J., Ionescu-Iltu R., Mackie A.S., et al. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*. 2014; 130: 749-56.
326. Van de Bruwaene A., Delcroix M., Pasquet A., et al. The Belgian Eisenmenger syndrome registry: Implications for treatment strategies? *Acta Cardiol*. 2009;64: 447-53.
327. van Riel A.C., Schuurin M.J., van Hessen I.D., et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol*. 2014; 174: 299-305.
328. Manes A., Palazzini M., Leci E., et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014; 35: 716-24.
329. McLaughlin V.V., Presberg K.W., Doyle R.L., et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004. 126 (1 Suppl):78S-92S.
330. Marelli A.J., Mackie A.S., Ionescu-Iltu R., et al. Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007; 115: 163-72.
331. Duffels M.G., Engelfriet P.M., Berger R.M. et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007; 120(2):198-204.
332. Ramjug S., Hussain N., Hurdman J., et al. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: Comparison of clinical and anatomic-pathophysiologic classification. *J Heart Lung Transplant*. 2016. 35(5): 610-18.
333. Diller G.P., Dimopoulos K., Kafka H., et al. Model of chronic adaptation: Right ventricular function in Eisenmenger syndrome. *Eur. Heart J. Suppl*. 2007; 9: H54-H60.
334. Alonso-Gonzalez R., Lopez-Guarch C.J., Subirana-Domenech M.T., et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP National Registry. *Int J Cardiol*. 2015; 184: 717-23.
335. Kempny A., Hjortshøj C.S., Gu H., et al. Predictors of Death in Contemporary Adult Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter Study. *Circulation*. 2017;135(15):1432-1440.
336. Morse J.H., Barst R.J., Fotino M. Familial pulmonary hypertension: immunogenetic findings in four Caucasian kindreds. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:787-92.
337. Roberts K.E., McElroy J.J., Wong W.P., et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur. Respir. J*. 2004; 24: 371-74.
338. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых. Методическое пособие. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2016 г. [Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in adults. Toolkit. NTSSSH them. A. N. Bakuleva RAMS, 2016 (in Russ.)]
339. Хугаев Г.А., Шмальц А.А. Морфологическая оценка сосудов легких при легочной гипертензии, обусловленной врожденными пороками сердца. Архив патологии. 2021; 83 (5): 49-57. [Khugaev G.A., Shmalts A.A. Morphological assessment of pulmonary vessels in pulmonary hypertension caused by congenital heart defects. *Archive of pathology*. 2021; 83(5):49-57 (in Russ.)]
340. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2012; 122 (12): 4306-13.
341. Iacobazzi D., Suleiman M.S., Ghorbel M., et al. Cellular and molecular basis of RV hypertrophy in congenital heart disease. *Heart*. 2016; 102 (1): 12-7.
342. Bradford R., Tulloh R. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in adult congenital heart disease. *Br J Cardiac Nurs*. 2008; 3:138-45.
343. Rubens C., Ewert R., Halank M., et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001. 120(5):1562-69.
344. Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. What can cause pulmonary vascular disease in functionally single ventricle? *Anatomy & Physiology: Current Research*. 2016; 6 (1). doi.org/10.4172/2161-0940.1000e137
345. Adatia I., Kothari S.S., Feinstein J.A. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; 137 (6 Suppl): 52S-61S.
346. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство педиатров, кардиологов, неонатологов.-М.:Теремок.-2005.- 381 С [Sharykin A.S. Congenital heart defects. Guidelines for pediatricians, cardiologists, neonatologists.-M.: Teremok.-2005.- 381 p (in Russ.)]
347. Favocchia C., Constantine A.H., Wort S.J., et al. Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to adult congenital heart disease. *Expert Review of Cardiovasc Therapy* 2019; 17: 449-59.
348. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European Paediatric Cardiology (AEPC), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)*. *Eur Heart J*. 2010; 31(23): 2915-57.
349. Heath D., Edwards J.E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*. 1958; 4 (Part 1): 533-47.
350. Yamaki S., Horiuchi T., Miura M., et al. Pulmonary vascular disease in secundum atrial septal defect with pulmonary hypertension. *Chest*. 1986; 89 (5): 694-8.
351. Heath D., Helmholz H.F. Jr, Burchell H., et al. Relation between structural change in the small pulmonary arteries and the immediate reversibility of pulmonary hypertension following closure of ventricular and atrial septal defects. *Circulation*. 1958; 18 (6):1167-74.
352. Есипова И.К. Некоторые вопросы патологии лёгких. АН СССР. 1962. [Esipova I.K. Some questions of lung pathology. AN USSR. 1962. (in Russ.)]
353. Haworth S.G., Rabinovitch M. Pulmonary circulation. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G (eds). *Paediatric Cardiology*, 3rd edn. Churchill Livingstone, Elsevier, Philadelphia, PA, 2010: 117-141.
354. Rabinovitch M., Haworth S.G., Castaneda A.R., et al. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1978; 58(6): 1107-22.
355. Endo M., Yamaki S., Ohmi M., Tabayashi K. Pulmonary vascular changes induced by congenital obstruction of pulmonary venous return. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69 (1):193-7.
356. Dimopoulos K., Diller G.P., Opatowsky A.R., et al. Definition and Management of Segmental Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2018;7 (14): e008587.
357. Thiene G., Frescura C., Bini R.M., et al. Histology of pulmonary arterial supply in pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Circulation*. 1979; 60 (5):1066-74.
358. Van Dissel A.C., Mulder B.J., Bouma B.J. The Changing Landscape of Pulmonary Arterial Hypertension in the Adult with Congenital Heart Disease. *J of Clin Med*. 2017;. 6 (4): 40.
359. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия у детей с врожденными пороками сердца. Москва. 2018. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Plotnikova L.R. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. Moscow. 2018 (in Russ.)]
360. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Школьников М.А. Легочная гипертензия у детей. Москва. Актеліон фармацевтикалз; 2013. [Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shkolnikova M.A. Pulmonary hypertension in children. Moscow. Actelion Pharmaceuticals; 2013 (in Russ.)]
361. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. В кн.: Бокерия Л.А., Шаталов К.В. Детская кардиохирургия. Руководство для врачей. Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2016: 833-50. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Hypertensive pulmonary vascular disease associated with congenital heart disease. In: Bokeria L.A., Shatalov K.V. Children's cardiac surgery. Guide for doctors. Moscow: NTSSSH im. A.N. Bakulev; 2016: 833-50. (in Russ.)]
362. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38 (9):879-901.
363. Lammers A.E., Apitz C., Zartner P., et al. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016; 102 (Suppl 2): ii1-13.

364. Dimopoulos K., Diller G.P. *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017. 368p.
365. Dimopoulos K., Prapa M., Gatzoulis M. Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. In: *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care*. Springer; 2013.
366. Ikegami R., Ozaki K., Ozawa T., et al. Percutaneous Coronary Intervention for a Patient with Left Main Coronary Compression Syndrome. *Intern Med*. 2018; 57 (10):1421-4.
367. Butera G., Mansour N.B., De Marco F. Emergency transcatheter coronary intervention for left main compression secondary to pulmonary hypertension in a 4-year-old child. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 93(1):105-7.
368. Mamas M.A., Clarke B., Mahadevan V.S. Embolisation of systemic-to-pulmonary collaterals in patients with the Eisenmenger reaction presenting with haemoptysis. *Cardiol Young*. 2008; 18 (5):528-31.
369. Larici A.R., Franchi P., Occhipinti M., et al. Diagnosis and management of hemoptysis. *Diagn Interv Radiol*. 2014; 20 (4):299-309.
370. Broberg C.S., Ujita M., Prasad S. et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (7): 634-42.
371. Placik B., Rodbard S., McMahon J., Swaroop S. Pulmonary artery dissection and rupture in Eisenmenger's syndrome. *Vasc Surg*. 1976; 10 (2):72-80.
372. Areco D., Pizzano N. Pulmonary artery dissection: echocardiographic findings and diagnosis. *Echocardiography*. 2003; 20 (4): 375-7.
373. Mikhail G.W., Gibbs J.S., Yacoub M.H. Pulmonary and systemic arterial pressure changes during syncope in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104 (11): 1326-7.
374. Moledina S., Hislop A.A., Foster H., et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart*. 2010; 96 (17):1401-6.
375. Чазова И. Е., Авдеев С. Н., Царева Н.А., соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014; 9: 4-23. [Chazova I. E., Avdeev S. N., Tsareva N. A., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic archive*. 2014; 9:4-23 (in Russ.)]
376. Kaemmerer H., Koichiro N., Oechslin E., et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Congenital Heart Disease: Eisenmenger's Syndrome – A Global Perspectiv. 1st edition. Bremen: UNI-MED; 2013.
377. Oechslin E., Mebus S., Schulze-Neick I., et al. The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part III: Specific Management and Surgical Aspects. *Cur Cardiol Rev*. 2010; 6 (4): 363-72.
378. Labombarda F., Kerros H., Grollier G. Eisenmenger syndrome due to a large ductus arteriosus. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010; 103 (11-12): 623-5.
379. Dimopoulos K. Eisenmenger syndrome in an adult patient with a large patent ductus arteriosus. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(130): 558-64.
380. Рябыкина Г.В., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией. *Медицинский алфавит* 2017; 8: 3-17. [Ryabykina G.V., Blinova E.V., Sakhnova T.A. Electrovectorcardiographic diagnosis of right ventricular hypertrophy in patients with pulmonary hypertension. *Medical alphabet* 2017; 8:3-17 (in Russ.)]
381. Kamphuis V.P., Haack M.L., Wagner G.S., et al. Electrocardiographic detection of right ventricular pressure overload in patients with suspected pulmonary hypertension. *J Electrocardiol*. 2014; 47 (2): 175-82.
382. Tongers J., Schwerdtfeger B., Klein G., et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2007; 153:127-32.
383. Юрпольская Л.А., Шмальц А.А. Рентгенография, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2021; 18 (2): 83-93. [Yurpolskaya L.A., Shmalts A.A. Radiography, X-ray computed and magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Children's diseases of the heart and blood vessels*. 2021; 18(2):83-93 (in Russ.)]
384. Цаллагова З.С., Лазуткина В.К. Возможности традиционной рентгенографии в оценке легочной артериальной гипертензии. *Медицинская визуализация*. 2001; 4: 59-63. [Tsallagova Z.S., Lazutkina V.K. Possibilities of traditional radiography in the assessment of pulmonary arterial hypertension. *medical imaging*. 2001; 4:59-63. (in Russ.)]
385. Рентгенодиагностика заболеваний сердца и сосудов. /Ред. М.А. Иванчикова.- М., «Медицина», 1970. [X-ray diagnostics of diseases of the heart and blood vessels. /Ed. M.A. Ivanitskaya.- M., "Medicine", 1970. (in Russ.)]
386. Рентгенодиагностика в педиатрии. Руководство для врачей в 2-х томах. /Под ред.В.Ф.Баклановой, М.А.Филиппкина.- М.: Медицина,-1988.- Т.1.- 448 С. [X-ray diagnostics in pediatrics. Guide for doctors in 2 volumes. /Under the editorship of V.F.Baklanova, A.Filippkin. M.: Medicine, -1988.- Т.1.- 448 S. (in Russ.)]
387. Детская кардиология. / Под ред. Дж.Хoffмана. Пер.с англ.- М.: Практика.- 2006.-543С [Children's cardiology. / Ed. J. Hoffman. Translation from English - M.: Practice. - 2006.-543C (in Russ.)]
388. Коробкова И.З., Лазуткина В.К., Низовцова Л.А. и др. Методические аспекты рентгенологической оценки легочной гипертензии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015. 4: 45-53 [Korobkova I.Z., Lazutkina V.K., Nizovtsova L.A. Methodological aspects of radiographic assessment of pulmonary hypertension. *Bulletin of radiology and radiology*. 2015.4:45-53 (in Russ.)]
389. Dimopoulos K., Giannakoulas G., Bendayan I., et al. Cardiothoracic ratio from postero-anterior chest radiographs: a simple, reproducible and independent marker of disease severity and outcome in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013.166:453-7.
390. Freedom R.M., Yoo Shi-joon, Mikailian H., Williams W.G. *The Natural and Modified History of Congenital Heart Disease*. 2008. Wiley-Blackwell- 904 p.
391. Freedom R. M., Benson L.N., Smallhorn J.F. *Neonatal Heart Disease*. Springer-Verlag London 1992, 881p.
392. Koestenberger M., Apitz C., Abdul-Khalik H., Hansmann G. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and D6PK. *Heart*. 2016; 102 (Suppl 2): ii14-22.
393. Anderson R.H., Baker E.J., Penny D.J., et al. *Paediatric cardiology*. 3d edition. Elsevier; 2009.
394. Барышникова И.Ю., Шмальц А.А. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 2. Эхокардиография. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(6): 23–32. [Baryshnikova I.Yu., Shmalts A.A. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 2. Echocardiography. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021; 66(6): 23–32 (in Russ.)]
395. Li W., West C., McGhie J., et al. Consensus recommendations for echocardiography in adults with congenital heart defects from the International Society of Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Int J Cardiol*. 2018; 272:77-83.
396. Augustine D.X., Coates-Bradshaw L.D., Willis J., et al. BSE pulmonary hypertension guideline 2018; 5 (3): G11–G24.
397. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23: 685-713.
398. Zaidi A., Knight D.S., Augustine D.X., et al. Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. 2020; 7 (1): G19–G41.
399. Amsallem M., Sternbach J.M., Adigopula S., et al. Addressing the controversy of estimating pulmonary arterial pressure by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29: 93–102.
400. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E., et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179 (7): 615-21.
401. Rimington H., Chambers J.B. *Echocardiography: a practical guide for reporting and interpretation*. Third edition. CRC Press; 2016.
402. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiography*. 2015; 28 (1): 1–39.
403. Abraham S., Weismann C.G. Left ventricular end-systolic eccentricity index for assessment of pulmonary hypertension in infants. *Echocardiography*. 2016; 33: 910–15.
404. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29:277-314.

405. Friedberg M., Merten L. Tissue velocities, strain, and strain rate for echocardiographic assessment of ventricular function in congenital heart disease. *European J Echocardiography*. 2009; 10: 585-93.
406. Lai W.W., Mertens L.L., Cohen M.S., Geva T. Echocardiography in pediatric and congenital heart disease. From Fetus to Adult. Second Edition. Wiley Blackwell; 2016.
407. Mocer P., Li W., Dimopoulos K. Echocardiography in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
408. Бокерия ЛА, Барышников И.Ю., Горбачевский С.В. Эхокардиография в диагностике и оценке легочной гипертензии. Учебное пособие. Москва. 2017. [Bockeria LA, Baryshnikova I.Yu., Gorbachevsky S.V. Echocardiography in the diagnosis and evaluation of pulmonary hypertension. Tutorial. Moscow. 2017 (in Russ.)]
409. Mertens L., Friedberg M.K. Systolic ventricular function. In: *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult*; 2016, Hoboken, US: Wiley-Blackwell, p.96-131.
410. Gurudevan S.V., Malouf P.J., Kahn A.M., et al. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance using Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20 (10):1167–71.
411. Sutherland G.R., Di Salvo G., Claus P., et al. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788-802.
412. D'Alto M., Dimopoulos K., Budts W., et al. Multimodality imaging in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2016; 102 (12): 910-18.
413. Puchalski M.D., Lui G.K., Miller-Hance W., et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019; 32 (2): 173–215.
414. Шария А.М., Мартынюк Т.В., Терновой С.К., Шария М.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике легочной артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2021;61(6):97-104. [Sharia A.M., Martynyuk T.V., Ternovoy S.K., Sharia M.A. Possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Cardiology*. 2021;61(6):97-104. (in Russ.)]
415. Бокерия Л.А., Макаренко В.Н., Юрпольская Л.А. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностическом алгоритме врожденных пороков сердца: Что? Когда? Кому? - "за" и "против". *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2014; 3: 4-13. [Bockeria L.A., Makarenko V.N., Yurpolskaya L.A. Computed and magnetic resonance imaging in the diagnostic algorithm for congenital heart defects: What? When? To whom? - "for" and "against". *Thoracic and cardiovascular surgery* 2014; 3:4-13 (in Russ.)]
416. Latus H., Kuehne T., Beerbaum Ph., et al. Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/ pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016; 102: ii30–ii35.
417. van Wolferen S.A., Marcus J.T., Boonstra A., et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007. 28:1250-7.
418. Belokon N.A., Podzolkov V.P., Mitrofanov I.O. Congenital heart disease. - *M.: Medicine*. - 1990. - 352p. (in Russian).
419. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2281-329.
420. Radenkovic D., Weingartner S., Ricketts L., et al. T1 mapping in cardiac MRI. *Heart Fail Rev*. 2017; 22:415–430.
421. Salerno M., Sharif B., Arheden H., et al. Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance Techniques and Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10 :e003951.
422. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-emas-final-opinion-confirms-restrict>
423. Odagiri K., Inui N., Hakamata A., et al. Noninvasive evaluation of pulmonary arterial blood flow and wall shear stress in pulmonary arterial hypertension with 3D phase contrast magnetic resonance imaging. *Springer Plus* 2016; 5: 1071
424. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1187-1189.
425. Perloff J.K., Marelli A. Perloff's Clinical Recognition of Congenital Heart Disease: Expert Consult Online and Print, 6e. 6th edition. Philadelphia: Saunders; 2012
426. de Siqueira M.E.M., Pozo E., Fernandes V.R., et al. Characterization and clinical significance of right ventricular mechanics in pulmonary hypertension evaluated with cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J of Cardiovasc Magn Res*- 2016; doi 10.1186/s12968-016-0258-x
427. Tello K., Dalmer A., Vanderpool R., et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging-Based Right Ventricular Strain Analysis for Assessment of Coupling and Diastolic Function in Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12 (1): 2155-64.
428. Рентгенодиагностика заболеваний сердца и сосудов. Ред. М.А. Иванчикова. М., «Медицина», 1970. [X-ray diagnostics of diseases of the heart and blood vessels. Ed. M.A. Ivanitskaya. M., "Medicine", 1970. (in Russ.)]
429. Макаренко В.Н., Юрпольская Л.А., Зеленикин М.М., Шинкарева Т.В. Компьютерная томография в оценке пациентов после операции Фонтана. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН*. 2010; 11 (1): 46-50. [Makarenko V.N., Yurpolskaya L.A., Zelenikin M.M., Shinkareva T.V. Computed tomography in the evaluation of patients after Fontan surgery. *Bulletin of the NCSSH them. A.N. Bakulev RAMS*. 2010; 11(1):46-50 (in Russ.)]
430. Kilner P., Nichol E., Rubens M. The roles of CT and CMR in Adult Congenital Heart Disease. In: *ESC Textbook of Cardiovascular Imaging*. 2nd ed, Oxford:Oxford University Press; 2015, p. 563-600.
431. Grosse-Wortmann L., Drolet Chr., Dragulescu An., et al. Aortopulmonary collateral flow volume affects early postoperative outcome after Fontan completion: A multimodality study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2012; 144: 1329-36.
432. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015; 36: 3075-3128.
433. Ohno Y., Koyama H., Lee H.Y., Miura S. et al. Contrast-enhanced CT- and MRI-based perfusion assessment for pulmonary diseases: basics and clinical applications. *Diagn Interv Radiol*. 2016; 22: 407–421
434. Pienn M., Kovacs G., Tscherner M., Avian A. et al. Non-invasive determination of pulmonary hypertension with dynamic contrast-enhanced computed tomography: a pilot study. *Eur Radiol*. 2014; 24:668–676
435. Соболев А.В., Шмальц А.А. Эндоваскулярная диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Катетеризация сердца и ангиокардиография. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021; 8 (3): 263–71. [Sobolev A.V., Shmalts A.A. Endovascular diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 1. Cardiac catheterization and angiocardiology. *Endovascular surgery*. 2021; 8(3):263–71 (in Russ.)]
436. Guillint P., Peterson K.L., Ben-Yehuda O. Cardiac catheterization techniques in pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*. 2004; 22: 401–15.
437. Peterson K.L., Nicod P. Cardiac catheterization: methods, diagnosis, and therapy. Saunders, Philadelphia; 1997
438. Barnett C., Ben-Yehuda O. Cardiac Catheterization in the Patient with Pulmonary Hypertension. *Textbook of Pulmonary Vascular Disease* Springer, Science+Business Media, LLC; 2011
439. Горбачевский С.В., Белкина М.В., Колединский Д.Г., соавт. Инвазивный мониторинг давления в легочной артерии — объективный метод оценки степени тяжести легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2006; 4: 77–81. [Gorbachevsky S.V., Belkina M.V., Koledinsky D.G., et al. Invasive pulmonary artery pressure monitoring is an objective method for assessing the severity of pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Children's diseases of the heart and blood vessels*. 2006; 4:77–81 (in Russ.)]
440. Wilkinson J.L. The Fontan circulation. Results, late Follow-up and management. *Heart Views*. 2004; 4 (4): 73-78.
441. Fredenburg T.B., Johnson T.R., Cohen M.D. The Fontan Procedure: Anatomy, Complications, and Manifestations of Failure. *RadioGraphics*. 2011;31(2): 453–463.
442. Bergersen L., Foerster S., Marshall A.C., Meadows J. (eds). *Congenital heart disease: the catheterization manual*. Springer, New York; 2009.

443. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. (ред.). Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. Москва, НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2008 [Bockeria L.A., Alekseyan B.G. (ed.). Guide to X-ray endovascular surgery of the heart and vessels. Moscow, NTSSSh im. A.N. Bakulev RAMS; 2008 (in Russ.)]
444. Sitbon O., Humbert M., Jais X., et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111: 3105–11.
445. Barst R.J. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1986; 89: 497–503.
446. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327: 76–81.
447. Douwes J.M., van Loon RLE, Hoendermis E.S., et al. Acute pulmonary vasodilator response in paediatric and adult pulmonary arterial hypertension: occurrence and prognostic value when comparing three response criteria. *Eur Heart J*. 2011; 32 (24): 3137–46.
448. Chessa M. Cardiac Catheterization. In: Dimopoulos K, Diller G.P. (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
449. Hoepfer M.M., Lee S.H., Voswinckel R., et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2546–52.
450. Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: Comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005. 112:828–35.
451. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P., et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1192–1201.
452. Gabler N.B., French B., Strom B.L., et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012; 126: 349–56.
453. Глушко Л.А., Шмальц А.А. Оценка состояния кардиореспираторной системы при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (2): 167–179. [Glushko L.A., Shmalts A.A. Assessment of the state of the cardiorespiratory system in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Creative cardiology*. 2021; 15(2): 167–179. (in Russ.)]
454. Arena R., Lavie C.J., Milani R.V., et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (2): 159–73.
455. Johnson M.K., Thompson S. The role of exercise testing in the modern management of pulmonary arterial hypertension. *Diseases*. 2014; 2: 120–47.
456. Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y., et al. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012, 572 p.
457. Seeger W., Adir Y., Barbera J.A., et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D109–16.
458. Johnson J.T., Yetman A.T. Cardiopulmonary exercise testing in adults with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol*. 2012; 34: 47–52.
459. Laveneziana P., Garcia G., Joureau B. et al. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2013. 41:578–587.
460. Ferrazza A.M., Martolini D., Valli G., Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration*. 2009; 77 (1): 3–17.
461. Mantegazza V., Apostolo A., Hager A. Cardiopulmonary Exercise Testing in Adult Congenital Heart Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14 (Suppl.1): S93–S101.
462. Diller G.P., Kempny A., Inuzuka R., et al. Survival prospects of treatment naïve patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience. *Heart*. 2014; 100(17): 1366–72.
463. Buys R., Cornelissen V., Van De Bruaene A., et al. Measures of exercise capacity in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2011; 153 (1): 26–30.
464. Таран И.Н., Валиева З.С., Мартынюк Т.В., и соавт. Спирометрия в стратификации риска пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017; 4: 86–92. [Taran I.N., Valieva Z.S., Martynyuk T.V., et al. Spirometry in risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal*. 2017; 4:86–92. (in Russ.)]
465. Zhao Q.H., Wang L., Pudasaini B., et al. Cardiopulmonary exercise testing improves diagnostic specificity in patients with echocardiography-suspected pulmonary hypertension. *Clin Cardiol*. 2017; 40 (2): 95–101.
466. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. и соавт. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6: Приложение 2. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. et al. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Russian recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 6: Appendix 2. (in Russ.)]
467. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J., Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1028–35.
468. Alonso-Gonzalez R., Borgia F., Diller G.P., et al. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation*. 2013; 127 (8): 882–90.
469. Ferguson G.T., Enright P.L., Buist A.S., Higgins M.W. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest*. 2000;117 (4): 1146–61.
470. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е., соавт. Перфузионная сцинтиграфия легких у больных с легочной гипертензией различной этиологии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2015; 4: 21–25. [Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Samoilenko L.E., et al. Perfusion lung scintigraphy in patients with pulmonary hypertension of various etiologies. *Eurasian Cardiology Journal*. 2015; 4:21–25 (in Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2015-4-21-25>
471. Tunariu N., Gibbs S.R., Win Z., et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007; 48: 680–84.
472. Albrecht T., Blomley M.J., Cosgrove D.O., et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*. 1999; 353: 1579–83.
473. Perloff J.K. Systemic complications of cyanosis in adults with congenital heart disease. Hematologic derangements, renal function, and urate metabolism. *Cardiol Clin* 1993; 11: 689–99.
474. Giannakoulas G., Mouratoglou S., Gatzoulis M.A., et al. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2014; 174 (3): 618–23.
475. Fenster B.E., Lasalvia L., Schroeder J.D., et al. Cystatin C for pulmonary hypertension. *Respirology*. 2014. 19: 583–89.
476. Scognamiglio G., Kempny A., Price L.C., et al. C-reactive protein in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and its prognostic value. *Heart*. 2014. 100:1335–1341.
477. Dimopoulos K., Okonko D.O., Diller G.P., et al. Abnormal ventilatory response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival. *Circulation* 2006; 113 (24): 2796–802.
478. Deanfield J., Thaulow E., Warnes C., et al. Management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1035–84.
479. Yang-Ting S., Aboulhosn J., Sun X.G. et al. Effects of pulmonary vasodilator therapy on ventilatory efficiency during exercise in adults with Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2011; 6 (2): 139–46.
480. Dimopoulos K., Inuzuka R., Goletto S., et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010; 121: 20–25.
481. Diller G.P., Korten M.A., Bauer U.M., et al. German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016; 37: 14491455.
482. Oster M., Bhatt A., Zaragoza-Macias E., et al. Interventional therapy versus medical therapy for secundum atrial septal defect: a systematic review (part 2) for the 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139: e000–000.
483. Shah D., Azhar M., Oakley C.M., et al. Natural history of secundum atrial septal defect in adults after medical or surgical treatment: a historical prospective study. *Br Heart J*. 1994; 71: 224–27.
484. Cho Y.H., Jun T-G., Yang J-H., et al. Surgical strategy in patients with atrial septal defect and severe pulmonary hypertension. *Heart Surg Forum*. 2012; 15:E111–5. S4.1.1–21.

485. Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., Kirklin J.W. Surgical implications of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Adv Cardiol.* 1978; S4: 225–31.
486. Yan C., Zhao S., Jiang S., et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with severe pulmonary arterial hypertension in adults. *Heart.* 2007; 93: 514–18.
487. Gamboa R., Rios-Méndez R.E., Mollón F.P., et al. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in adults using different devices. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63: 726–29.
488. Jeong Y.H., Yun T.-J., Song J.-M., et al. Left ventricular remodeling and change of systolic function after closure of patent ductus arteriosus in adults: device and surgical closure. *Am Heart J.* 2007; 154: 436–40.
489. Zabal C., Garcia-Montes J.A., Buendía-Hernández A., et al. Percutaneous closure of hypertensive ductus arteriosus. *Heart.* 2010; 96: 625–29.
490. Lim D.S., Forbes T.J., Rothman A., et al. Transcatheter closure of high-risk muscular ventricular septal defects with the CardioSEAL occluder: initial report from the CardioSEAL VSD registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70 (5): 740–44.
491. Chessa M., Butera G., Negura D., et al. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects in adult: mid-term results and complications. *Int J Cardiol.* 2009; 133 (1):70–3.
492. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Паллиативное предсердное и артериальное переключение при транспозиции магистральных артерий с дефектом межжелудочковой перегородки и тяжелой легочно-сосудистой болезнью. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2019; 16 (2): 86–94. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Palliative atrial and arterial switching in transposition of the main arteries with ventricular septal defect and severe pulmonary vascular disease. *Children's diseases of the heart and blood vessels.* 2019; 16(2): 86–94 (in Russ.)]
493. Петросян К.В., Горбачевский С.В., Дадабаев Г.М., Пардаев Д.Б. Стентирование ствола левой коронарной артерии у пациентки с легочной гипертензией. *Евразийский кардиологический журнал.* 2017; 3: 86–87. [Petrosyan K.V., Gorbachevsky S.V., Dadabaev G.M., Pardayev D.B. Stenting of the trunk of the left coronary artery in a patient with pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal.* 2017; 3:86–87 (in Russ.)]
494. Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Dadabaev G.M., et al. Outcomes of Atrioseptostomy with Stenting in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension from a Large Single-Institution Cohort. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(9): 725.
495. Горбачевский С.В., Пурсанов М.Г., Шмальц А.А., соавт. Результаты атриосептостомии со стентированием у больных с идиопатической и схожими формами легочной артериальной гипертензии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019; 61 (2): 100–113. [Gorbachevsky S.V., Pursanov M.G., Shmalts A.A., et al. Results of atrioseptostomy with stenting in patients with idiopathic and similar forms of pulmonary arterial hypertension. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2019; 61(2): 100–113. (in Russ.)]
496. Шмальц А.А., Нишонов Н.А. Атриосептостомия у больных с легочной гипертензией. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015; 57 (5): 18–25. [Shmalts A.A., Nishonov N.A. Atrioseptostomy in patients with pulmonary hypertension. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2015; 57(5): 18–25 (in Russ.)]
497. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult lung and heart-lung transplant report 2012. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31:1073–86.
498. Fadel E., Mercier O., Mussot S., et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 38: 277–84.
499. Hopkins W.E., Ochoa L.L., Richardson G.W., et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 1996; 15 (1):100–5.
500. Moons P., De Geest S., Budts W. Comprehensive care for adults with congenital heart disease: expanding roles for nurses. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2002; 1: 23–28.
501. Baumgartner H., Budts W., Chessa M., et al. Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. Recommendations for organization of care for adults with congenital heart disease and for training in the subspecialty of 'Grown-up Congenital Heart Disease' in Europe: a position paper of the Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2014; 35: 686–90.
502. Thomet C., Moons P., Budts W., et al. ESC Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease. Staffing, activities, and infrastructure in 96 specialised adult congenital heart disease clinics in Europe. *Int J Cardiol.* 2019; 292: 100–105.
503. Popelová J., Oechslin E., Kaemmerer H., Sutton M. Congenital Heart Disease in Adults 2008 Informa UK Ltd.- 183p.
504. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesseling J.W., Bauersachs J., et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018; 39: 31653241.
505. Sliwa K., van Hagen I.M., Budts W., et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18 (9): 1119–28.
506. Jai's X., Olsson K.M., Barbera J.A., et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J.* 2012; 40: 881–85.
507. Kovacs A.H., Sears S.F., Saidi A.S. Biopsychosocial experiences of adults with congenital heart disease: review of the literature. *Am Heart J* 2005; 150: 193–201.
508. Raines D.E., Liberthson R.R., Murray J.R. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth.* 1996; 8: 341–47.
509. Grünig, E., Benjamin, N., Krüger, U., et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018.
510. Blanche C., Alonso-Gonzalez R., Uribarri A. et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2018. 267:79–83.
511. Cohn J.N. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 577.
512. Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A., et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation.* 2014; 129: 57–65.
513. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
514. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39:1330–93.
515. Pujol C., Niesert A.C., Engelhardt A., et al. Usefulness of direct oral anticoagulants in adult congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2016; 117: 450–55.
516. Yang H., Bouma B.J., Dimopoulos K., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for thromboembolic prevention, are they safe in congenital heart disease? Results of a worldwide study. *Int J Cardiol.* 2019; 299: 123–30.
517. Sandoval J., Aguirre J.S., Pulido T., et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:1682–87.
518. Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M., et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131: 493–98.
519. van de Veerdonk M.C., Kind T., Marcus J.T., et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 2511–19.
520. Rich S., Seidlitz M., Dodin E., et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.* 1998; 114: 787–92.
521. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Особенности тактики ведения и выбора специфической терапии у взрослых пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца. *Евразийский кардиологический журнал.* 2018. 1: 48–53. [Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Chazova I.E. Features of tactics of management and choice of specific therapy in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eurasian Cardiology Journal.* 2018.1:48–53 (in Russ.)]
522. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у детей с врожденными пороками сердца. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017; 96 (6):126–139. [Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Evidence base for specific pulmonary vasodilators in children with congenital heart disease. *Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky.* 2017; 96(6):126–139 (in Russ.)]

523. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у взрослых с врожденными пороками сердца. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (9): 1106-1116. [Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Evidence base for specific pulmonary vasodilators in adults with congenital heart disease. *Therapeutic archive*. 2021; 93(9): 1106-1116 (in Russ.)]
524. Шмальц А.А., Белкина М.В., Горбачевский С.В. Специфические легочные вазодилататоры после операции Фонтана. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2017; 14 (1): 16-24. [Shmalts A.A., Belkina M.V., Gorbachevsky S.V. Specific pulmonary vasodilators after Fontan operation. *Children's diseases of the heart and blood vessels*. 2017; 14(1): 16-24 (in Russ.)]
525. Траклур®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛС-002509. [Traclear®. Instructions for use of a medicinal product for medical use. LS-002509. (in Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=93619b5d-c8c6-4bdb-b201-88aff22c785c&t=
526. Бозенекс. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-004208. [Bosnecx. Instructions for medical use of the use of the medicinal product. LP-004208. (in Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=68d79ec9-1045-403c-be20-e88cc33f0aa6&t=
527. Опсамит®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-003310. [Opsumite®. Instructions for use of a medicinal product for medical use. LP-003310. (in Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2c51f9d-696d-4b23-881a-8c8d0fec4b96&t=
528. Апбрави. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-005577. [Upbravi. Instructions for use of a medicinal product for medical use. LP-005577. (in Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=094dda8d-ba79-4353-83f9-98ea68b865aa&t=
529. Manes A. PAH in Patients with Prevalent Systemic-Pulmonary Shunts and PAH in Patients with Small Cardiac Defects. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017
530. Idorn L., Sondergaard L. Pulmonary Vascular Disease in Patients with Fontan-Type Circulation. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
531. Moledina Sh., Theocharis P. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Previous Reparative Surgery. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
532. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 80-85. [Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Opportunities and limitations for initial combined specific therapy of pulmonary arterial hypertension in the Russian Federation. *Therapeutic archive*. 2020; 92(12): 80-85. (in Russ.)]
533. D'Alto M., Diller G.P. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current advanced management strategies. *Heart*. 2014; 100 (17):1322-28.
534. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Антагонисты рецепторов эндотелина при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра. *Российский кардиологический журнал* 2009; 4:73–81. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension: yesterday, today and tomorrow. *Russian Journal of Cardiology* 2009; 4:73–81 (in Russ.)]
535. Galie N., Manes A., Palazzini M., et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*. 2008. 68:1049–66.
536. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J., et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346: 896–903.
537. Galie N., Beghetti M., Gatzoulis M.A., et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006; 114 (1): 48–54.
538. Gatzoulis M.A., Beghetti M., Galie N., et al. Long-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008; 127 (1): 27-32.
539. Galie N., Rubin L., Hoeper M., et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371 (9630): 2093-100.
540. Sitbon O., Beghetti M., Petit J., et al. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36 Suppl 3: 25-31.
541. Benza R.L., Rayburn B.K., Tallaj J.A., et al. Efficacy of bosentan in a small cohort of adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Chest*. 2006; 129 (4):1009-15.
542. Diller G.P., Dimopoulos K., Kaya M.G., et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2007; 93 (8): 974-76.
543. Durongpisitkul K., Jakrapanichakul D., Sompradikul S. A retrospective study of bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *J Med Assoc Thai*. 2008; 91 (2): 196-202.
544. Duffels M.G., Vis J.C., van Loon R.L., et al. Effect of bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome. *Am J Cardiol*. 2009; 103 (9): 1309-15.
545. Vis J.C., Duffels M.G., Mulder P., et al. Prolonged beneficial effect of bosentan treatment and 4-year survival rates in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013; 164 (1): 64-9.
546. Baptista R, Castro .G, da Silva A.M., et al. Long-term effect of bosentan in pulmonary hypertension associated with complex congenital heart disease. *Rev Port Cardiol*. 2013; 32 (2): 123-29.
547. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–818.
548. Gatzoulis M.A., Landzberg M., Beghetti M., et al. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation*. 2019; 139 (1): 51-63.
549. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353 :2148–57.
550. Lu X.L., Xiong C.M., Shan G.L., et al. Impact of sildenafil therapy on pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Ther*. 2010; 28 (6): 350-55.
551. Chau E.M., Fan K.Y., Chow W.H. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2007; 120 (3): 301-5.
552. Zeng W.J., Lu X.L., Xiong C.M., et al. The efficacy and safety of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension associated with the different types of congenital heart disease. *Clin Cardiol*. 2011; 34 (8): 513-18.
553. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V., et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*. 31 (9):1124-31.
554. Ghofrani H. A., Galie N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369(4): 330-40.
555. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и sildenafil в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология* 2016; 26 (1): 85-91. [Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Riociguat and sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension: similarities and differences. *Pulmonology* 2016; 26(1): 85-91. (in Russ.)]
556. Валеева З.С., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Применение риоцигуата для лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Кардиология*. 2020; 60 (8): 115-23. [Valieva Z.S., Gratsianskaya S.E., Martynyuk T.V. The use of riociguat for the treatment of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiology*. 2020; 60(8):115-23. (in Russ.)]
557. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation* 2011; 123: 2263-2274.
558. Rubin L.J., Galie N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015; 45 (5): 1303-13.
559. Rosenkranz S., Ghofrani H.A., Beghetti M., et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2015;101 (22): 1792-99.
560. Cha K.S., Cho K.I., Seo J.S., et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol*. 2013; 112 (11):1834-39.
561. Chon M.K., Cho K.I., Cha K.S., et al. Effects of long-term iloprost treatment on right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome. *J Cardiol*. 2017; 69 (5):741-46.
562. Sitbon O., Channick R., Chin K.M., et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015; 373 (26): 2522-33.

563. Beghetti M., Channick R.N., Chin K.M., et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21 (3): 352-59.
564. Hascoet S, Fournier E, Jaïs X., et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(5):303-316
565. Li Q., Kuang H.Y., Wu Y.H., et al. What is the position of pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (20): e15632.
566. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Sarubbi B, Santoro G, Grimaldi N et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol.* 2012;155(3):378-82
567. Varela D.L., Teleb M., El-Mallah W. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a systematic review. *Open Heart.* 2018; 5 (1): e000744.
568. Brida M., Gatzoulis M.A. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart.* 2018; 104 (19): 1568-74.
569. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Sarubbi B, Santoro G, Grimaldi N et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol.* 2012;155(3):378-82
570. Schuurin M.J., Bouma B.J., Cordina R., et al. Treatment of segmental pulmonary artery hypertension in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013; 164 (1): 106-10.
571. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, et al., Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation.* 2014; 130(23):2021-30.
572. Agnoletti G., Gala S., Ferroni F., et al. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 153 (6): 1468-75.
573. Schuurin M.J., Vis J.C., van Dijk A.P., et al. Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15 (6): 690-98.
574. Giardini A., Balducci A., Specchia S., et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J.* 2008; 29 (13): 1681-87.
575. Van De Bruaene A., La Gerche A., et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics in Fontan patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014; 7 (2): 265-73.
576. Blok I.M., van Riel A.C.M.J., van Dijk A.P.J., et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *Int J Cardiol.* 2017; 227: 51-52.
577. Gelatt M., Hamilton R.M., et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 194-201.
578. Dearani J.A., Danielson G.K., Puga F.J., et al. Late follow-up of 1095 patients undergoing operation for complex congenital heart disease utilizing pulmonary ventricle to pulmonary artery conduits. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:399-410.
579. Redington AN, Somerville J. Stenting of aortopulmonary collaterals in complex pulmonary atresia. *Circulation* 1996;94:2479-84.
580. Giannakoulas G., Gatzoulis M.A. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: current perspectives and future challenges. *Hellenic J Cardiol* 2016; 57:218-22.
581. Van De Bruaene A., Toh N., et al. Pulmonary hypertension in patients with a subaortic right ventricle: prevalence, impact and management. *Heart* 2019;105:1471-78.
582. De Pasquale G., Bonassin Tempesta F, Lopes BS, et al. High prevalence of baffle leaks in adults after atrial switch operations for transposition of the great arteries. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18: 531-35.
583. Rydman R., Gatzoulis M.A., Ho S.Y., et al. Systemic right ventricular fibrosis detected by cardiovascular magnetic resonance is associated with clinical outcome, mainly new-onset atrial arrhythmia, in patients after atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015; 8: e002628.
584. Zaragoza-Macias E., Zaidi A.N., Dendukuri N., Marelli A. Medical therapy for systemic right ventricles: a systematic review (part 1) for the 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 1564-78.
585. Voet A., Rega F., de Bruaene A.V., et al. Long-term outcome after treatment of isolated pulmonary valve stenosis. *Int J Cardiol.* 2012; 156: 11-15.
586. Raissadati A., Nieminen H., Sairanen H., Jokinen E. Outcomes after the Mustard, Senning and arterial switch operation for treatment of transposition of the great arteries in Finland: a nationwide 4-decade perspective. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 52: 573-80.
587. Hernandez-Madrid A., Paul T., Abrams D., et al. ESC Scientific Document Group. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. *Europace.* 2018; 20:1719-53.
588. Redington A.N., Somerville J. Stenting of aortopulmonary collaterals in complex pulmonary atresia. *Circulation.* 1996; 94: 2479-84.
589. Hsu C.H., Gomberg-Maitland M., Glassner C. et al. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Clin Pract Suppl.* 2011; 172: 6-14.
590. Neutze J.M., Ishikawa T., Clarkson P.M., et al. Assessment and follow-up of patients with ventricular septal defect and elevated pulmonary vascular resistance. *Am J Cardiol* 1989; 63: 327-31.
591. D'Alto L., Somerville J., Presbitero P., et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death, *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1845-55.
592. Oya H., Nagaya N., Satoh T., et al. Haemodynamic correlates and prognostic significance of serum uric acid in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Heart.* 2000; 84: 53-58.