



https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-21-28
УДК (UDC) 616.13+616.9

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Основные аспекты патофизиологии, диагностики и лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с инфекцией вируса иммунодефицита человека: что достигнуто и что еще предстоит достичь?

*Читанова В.Л.¹, Валиева З.С.¹, Мартынюк Т.В.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация

Аннотация

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), характеризуется высокой заболеваемостью и является значимой угрозой для здоровья человечества, повышая общемировую смертность. Число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, по результатам Объединённой программы Организации Объединённых Наций по вирусу иммунодефицита человека/синдрому приобретённого иммунного дефицита человека (ЮНЭЙДС) в 2022 году составило 39 млн. (33,1–45,7 млн) человек. По мере внедрения в клиническую практику высокоэффективной антиретровирусной терапии (ВАРТ) и, как следствие, увеличения продолжительности жизни у данной когорты пациентов, на передний план стали выходить ВИЧ-ассоциированные осложнения, среди которых наиболее суровым является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), характеризующаяся прогрессирующим увеличением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, приводящее к развитию правожелудочковой недостаточности. Впоследствии стало очевидным, что данная патология может встречаться на всех стадиях ВИЧ-инфекции и, по всей видимости, не имеет четкой связи со степенью иммунодефицита, а также является независимым предиктором летального исхода у пациентов с ЛАГ-ВИЧ, в связи с чем требует к себе отдельного, пристального внимания.

В статье проведен обзор, охватывающий основные вопросы патофизиологии, клинических проявлений, диагностики и лечения ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией (ЛАГ-ВИЧ), акцентируя внимание на проблемах, встречающихся на каждом из этапов.

Также в данном обзоре рассматриваются современные аспекты, направленные на изучение ЛАГ у пациентов с ВИЧ, включая новые экспериментальные методы медикаментозного лечения, учитывающие взаимодействие различных схем ВАРТ с ЛАГ-специфическими препаратами.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, вирус иммунодефицита человека, легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека, патогенез, диагностика, ЛАГ-специфические препараты, антиретровирусные препараты

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Вклад по системе Credit: Читанова В.Л. – концептуализация, написание рукописи, визуализация данных; Валиева З.С. – концептуализация, методология, редактирование рукописи; Мартынюк Т.В. – концептуализация, редактирование рукописи, ресурсы, руководство исследованием.

Конфликт интересов. Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но она не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Читанова Виктория Львовна, врач-кардиолог, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: chitanava.vika@mail.ru, ORCID: 0009-0000-2780-420X

Валиева Зарина Солтановна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-8937-179

Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор, кафедра кардиологии, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация, тел.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

Для цитирования: Читанова В.Л., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Основные аспекты патофизиологии, диагностики и лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с инфекцией вируса иммунодефицита человека: что достигнуто и что еще предстоит достичь? Системные гипертензии. 2024;21(1):21-28. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-21-28>

REVIEW

Basic aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment of patients with pulmonary arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus infection: what has been achieved and what remains to be achieved?

*Viktoria L. Chitanava¹, Zarina S. Valieva¹, Tamila V. Martynyuk^{1,2}

¹A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow 117997, Russian Federation.

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) infection is characterized by high morbidity and is a significant threat to human health, increasing global mortality. The number of people living with HIV infection is estimated by the United Nations Joint Program on Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome (UNAIDS) to be 39 million (33.1–45.7 million) in 2022. With the introduction of highly effective antiretroviral therapy (cART) into clinical practice and the resulting increase in life expectancy in this cohort of patients, HIV-associated complications have come to the forefront, among which the most severe is pulmonary arterial hypertension (PAH), characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistance and pulmonary artery pressure, leading to the development of right ventricular failure. Subsequently, it became evident that this pathology can occur at all stages of HIV infection and, apparently, has no clear relationship with the degree of immunodeficiency, and is an independent predictor of mortality in patients with LAH-HIV, and therefore requires separate, close attention. This article provides an overview covering the basic pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of HIV-associated LAH (LAH-HIV), emphasizing the challenges encountered at each stage. The review also considers current aspects aimed at studying LAH in patients with HIV, including new experimental drug therapies that take into account the interaction of different regimens with LAH-specific drugs.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, human immunodeficiency virus, pulmonary arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus, pathogenesis, diagnosis, PAH-specific drugs, antiretroviral drugs

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing. CRediT author statement: Viktoria L. Chitanava – conceptualization, writing-review, visualization; Zarina S. Valieva – conceptualization, methodology, editing; Tamila V. Martynyuk – conceptualization, conceptualization, resources, supervision.

Conflict of Interest and funding for the article. The author of the article Tamila V. Martynyuk is the member of the editorial board of the Journal "Systemic Hypertension" but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Founding source. The study had no sponsorship.

Information about authors:

***Corresponding author: Viktoria L. Chitanava**, cardiologist, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, st. Academician Chazova, 15a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: chitanava.vika@mail.ru, ORCID: 0009-0000-2780-420X

Zarina S. Valieva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8937-1796

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology; professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, tel.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

For citation: Viktoria L. Chitanava, Zarina S. Valieva, Tamila V. Martynyuk. Basic aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment of patients with pulmonary arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus infection: what has been achieved and what remains to be achieved? *Systemic Hypertension*. 2024;21(1):21-28 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-21-28>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 26.01.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 06.03.2024

Введение

В структуре легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), тяжелого жизнеугрожающего заболевания, выделяются ассоциированные формы, одной из которых является ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией (ЛАГ-ВИЧ) [1,2].

Раннее выявление ЛАГ, обоснованный подход к поиску причины ее развития, правильная постановка диагноза и своевременное назначение ЛАГ-специфической терапии, в комбинации с антиретровирусными препаратами, являются фундаментом прогноза и качества жизни у данной категории пациентов.

Эпидемиология

Частота встречаемости ЛАГ-ВИЧ среди всех форм ЛАГ по данным Национального регистра, включавшего в себя 470 пациентов, наблюдавшихся в течение шести лет, составила 0,4% [21]. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией ЛАГ развивается в 0,5% случаев, являясь при этом независимым фактором риска смертности. Стоит отметить, что фактическая распространенность ЛАГ-ВИЧ может быть выше, поскольку в большинство опубликованных исследований по оценке ЛАГ-ВИЧ не включались бессимптомные пациенты [9, 22]. Isasti G. и соавторы подтвердили мнение о недооценке распространенности ЛАГ в исследовании 196 ВИЧ-инфицированных лиц, у которых отсутствовали респираторные или кардиологические жалобы. Также было продемонстрировано, что у 2,6% пациентов имелись признаки ЛАГ, а у 6,1% – систолическая дисфункция правого желудочка по данным эхокардиографии [32,33]. Кроме того, Quezada M. и соавторы, оценивая методом доплерографической эхокардиографии систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) у 393 пациентов с ВИЧ-инфекцией, показали, что у 9,9% пациентов отмечалось повышение СДЛА более 35 мм рт. ст. (рис. 1) [34].

Регистр REVEAL (Registry to Evaluate Early And Long-term PAH disease management), включавший 2525 больных

с ЛАГ, продемонстрировал, что среди ассоциированных форм ЛАГ (50,7% от общего числа больных), доля пациентов с ЛАГ-ВИЧ составила 4,0% (рис. 2) [35].

Стоит отметить, что эпидемиологические данные могут быть различными в развивающихся странах. Так, например, в эхокардиографическом исследовании, проведенном в Буркина-Фасо (Западная Африка), распространенность ЛАГ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 5% [24]. Во французском национальном регистре из 674 больных с ЛАГ доля пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 6% [35].

Средний возраст пациентов с ЛАГ-ВИЧ составляет 33 года. Соотношение мужчин и женщин достигает примерно 1,5:1. Данная пропорция отличается от таковой у неинфицированных пациентов с идиопатической ЛГ (ИЛГ), у которых соотношение женщин/мужчин составляет 1,7:1. Этот результат также может отражать более высокую частоту ВИЧ-инфекции среди пациентов мужского пола. Однако в исследовании HIV-HEART [22] было высказано обратное предположение: преобладание женщин среди пациентов с ЛАГ-ВИЧ 1,4:1 [9].

Патогенез

Патогенез ЛАГ при ВИЧ-инфекции до конца не ясен и требует дальнейшего изучения. В настоящее время научные данные свидетельствуют о том, что вирус иммунодефицита человека напрямую не поражает легочные сосудистые или эндотелиальные клетки. Однако, имеется большая вероятность, что ВИЧ-ассоциированные белки играют роль в эндотелиальной дисфункции [5,12]. Так, например, высвобождение эндотелина-1, мощного сосудосуживающего пептида, из макрофагов и эндотелиальных клеток может стимулировать оболочечным гликопротеином gp120. В одном из недавних исследований [13] было обнаружено, что gp120 дифференцированно влияет на экспрессию генов в эндотелиальных клетках сосудов в зависимости от подтипа группы М ВИЧ-1. Однако как такое различие может сказаться на выраженности ВИЧ-осложнений, требует большего изучения.

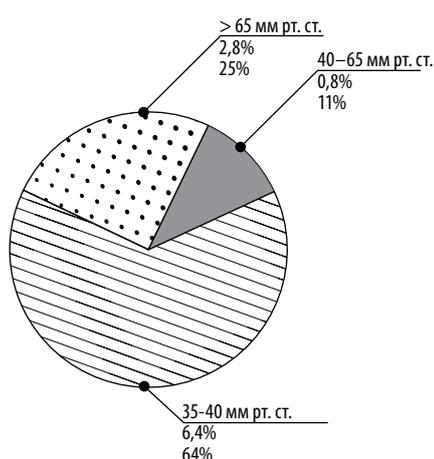


Рисунок 1. Уровень повышения систолического давления в легочной артерии среди пациентов с ВИЧ-инфекцией по данным исследования M. Quezada и соавторов [34]

Figure 1. Level of systolic pulmonary artery pressure elevation among patients with HIV infection according to the study by Quezada M. et al [34]

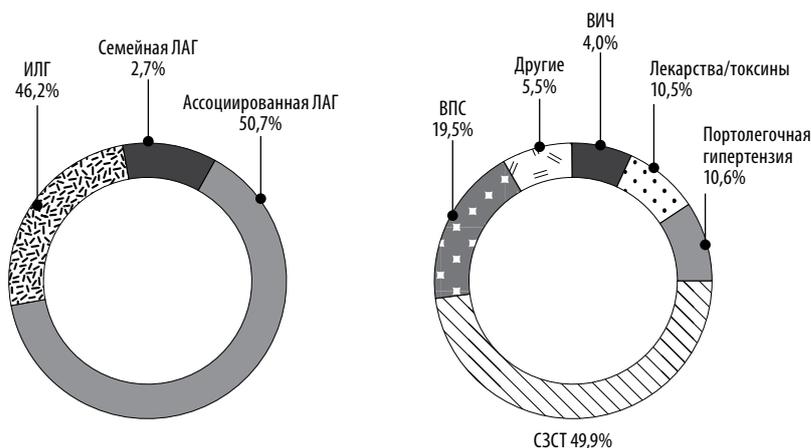


Рисунок 2. Этиология легочной артериальной гипертензии по данным регистра REVEAL [35]

Figure 2. Etiology of pulmonary arterial hypertension according to REVEAL registry data [35]

Примечание/ Note: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека (HIV – human immunodeficiency virus), ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия (IPH – idiopathic pulmonary hypertension), ЛАГ – легочная артериальная гипертензия (PAH – pulmonary arterial hypertension), ЛВОБ – легочная вено-окклюзионная болезнь (PVOD – pulmonary veno-occlusive disease), ЛКГ – легочный капиллярный гемангиоматоз (PCH – pulmonary capillary hemangiomatosis), СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани (CTD – systemic connective tissue diseases).

Белок Tat, секретируемый ВИЧ-инфицированными клетками, стимулирует высвобождение активных форм кислорода, которые в свою очередь способствуют прогрессированию ЛАГ [4-7].

Белок Nef способен вызывать пролиферацию и апоптоз эндотелиальных клеток легких, что в конечном итоге приводит к развитию тяжелых комплексных поражений и ремоделированию легочных сосудов [3,4].

В связи с тем, что лишь у небольшого числа пациентов с ВИЧ развивается ЛАГ, существует гипотеза о возможной идиосинкразической предрасположенности к развитию сосудистых заболеваний у данной категории больных, определяющаяся аллелями HLA-DR6 и HLA-DR53 [10]. Важную роль также играют и дополнительные факторы риска возникновения ЛАГ-ВИЧ, а именно: воздействие лекарств, токсинов, хронический гепатит В или С, внутривенное введение наркотических средств, наличие коинфекции [4].

Прицельное внимание в изучении факторов риска ЛАГ среди ВИЧ-инфицированных пациентов было уделено внутривенному введению наркотических препаратов, продемонстрировавшее высокий риск развития ЛАГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией [34]:

- Nimelman R.B. и соавторы продемонстрировали, что из шести ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых было выявлено повышение СДЛА более 30 мм рт. ст., трое принимали наркотические препараты внутривенно.
- В ретроспективном французском исследовании пациентов с ЛАГ-ВИЧ было обнаружено, что 57% больных использовали инъекционные наркотики.
- Среди 0,5% случаев ЛАГ-ВИЧ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, описанных в систематическом обзоре 180 случаев, у 49% внутривенное употребление наркотиков являлось основным фактором риска развития ЛАГ-ВИЧ.
- В одноцентровом ретроспективном исследовании, проведенном в Испании на 18 пациентах с ЛАГ-ВИЧ, было показано, что использование внутривенных наркотических средств являлось основным фактором риска у 77,8% пациентов с ЛАГ-ВИЧ II-IV функционального класса.
- В многоцентровом исследовании SUN среди ВИЧ-пациентов, находившихся на терапии ВАПТ, у 57% отмечалось повышение СДЛА более 30 мм рт. ст., среди них

30% принимали кокаин, героин или метамфетамин, а еще 30%, как сообщалось, страдали зависимостью от марихуаны.

- Поперечное исследование, проведенное в Тегеране, показало, что ЛАГ-ВИЧ встречается у 3% от общего числа ВИЧ-инфицированных пациентов, среди которых 50% принимали внутривенные инъекционные наркотики.

Влияние коинфекций на развитие ЛАГ-ВИЧ также остаётся достаточно значимым. К наиболее часто встречающимся коинфекциям у данной категории больных относятся: хронические гепатиты В и С, пневмоцистная пневмония, бактериальная пневмония, а также шистосомоз (в неразвитых странах) [39].

У ВИЧ-инфицированных пациентов активируются как врождённая, так и адаптивная иммунная система, поэтому низкий уровень устойчивого иммуновоспалительного состояния сохраняется в течение многих лет даже при контролируемой вирусной нагрузке [34].

Частота активированных Т-клеток, воспалительных цитокинов и моноцитов выше у пациентов с ВИЧ по сравнению со здоровыми людьми. Даже незначительное увеличение этих воспалительных биомаркеров приводит к значительному устойчивому увеличению риска заболеваемости, связанной с неинфекционными заболеваниями. Spikes L. и соавторы сообщили о периваскулярном воспалении вблизи облитерированных поражений легочных сосудов у макак, инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян, наряду с увеличением моноцитарного хемотаксического протеина-1(МСП-1) и интерлейкина 8 (IL-8) в плазме этих макак. Даже у ВИЧ-пациентов с нормальным количеством CD4-клеток повышенная выработка провоспалительных цитокинов, таких как интерферон гамма (IFN-γ), может изменить функцию иммунных клеток [34].

Внеклеточные везикулы, высвобождаемые ВИЧ-инфицированными макрофагами, происходящими из моноцитов, усиливают повреждение эндотелия легочных сосудов и пролиферацию гладких мышц, что приводит к развитию сердечно-сосудистой дисфункции. В плазме пациентов с ЛАГ-ВИЧ было зарегистрировано большое количество трансформирующего фактора роста (TGF-β) – связанных внеклеточных везикул по сравнению с неинфицированными пациентами и пациентами с ВИЧ без ЛАГ [34].

Итак, патогенез развития ЛАГ при ВИЧ-инфекции, ве-

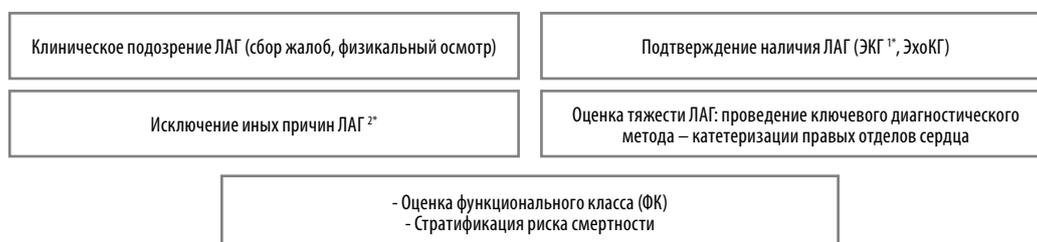


Рисунок 3. Диагностика ЛАГ [8,14,23]

Figure 3. Diagnosis of PAH [8,14,23]

Примечание: 1*. Отсутствие признаков на ЭКГ не исключает наличия ЛАГ. 2*. Исключение иных причин включает в себя проведение всех необходимых для этого исследований (лабораторные анализы, тестирование функции легких (PFT) и газов артериальной крови, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов, компьютерная томография легких, магнитно-резонансная томография сердца, вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия, ангиопульмонография).

Note: 1*. The absence of signs on the ECG does not exclude the presence of PAH. 2*. Exclusion of other causes includes conducting all necessary studies (laboratory tests, pulmonary function testing (PFT) and arterial blood gases, chest X-ray, ultrasound examination of internal organs, computed tomography of the lungs, magnetic resonance imaging of the heart, ventilation-perfusion scintigraphy, angiopulmonography).

роятней всего, носит многофакторный характер, что имеет огромное значение в выборе подходов к лечению и должно непременно учитываться в будущих клинических исследованиях.

Гистологически ЛАГ-ВИЧ характеризуется пролиферативной васкулопатией с фиброзом интимы и развитием плексиформных поражений, сходных с патологией, наблюдаемой при идиопатической легочной гипертензии [4].

Диагностика

Симптомы ВИЧ-ассоциированной ЛАГ идентичны симптомам ИЛГ. Первым проявлением зачастую является одышка, коррелирующая с течением ЛАГ. На поздних стадиях возможно развитие симптомокомплекса правожелудочковой недостаточности [9]. В обзоре 131 случая ЛАГ-ВИЧ Mehta N.J. и соавторы [10] показали, что прогрессирующая одышка являлась наиболее частым симптомом (85% случаев), за ней следовали отёки стоп (30%), непродуктивный кашель (19%), утомляемость (13%), обмороки или предобморочные состояния (12%) и боль в груди (7%) [8].

Обычно между проявлением симптомов и диагностикой ЛАГ-ВИЧ проходит около 6 месяцев. Этот период короче, чем при ИЛГ, при которой он составляет в среднем 2,5 года. Одним из вероятных объяснений подобной разницы может послужить тот факт, что за ВИЧ-инфицированными пациентами от момента постановки диагноза ведется тщательное наблюдение. Однако нельзя исключить и более агрессивный тип течения ЛАГ у ВИЧ-инфицированных больных [8].

Диагностический поиск ЛАГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией имеет тот же принцип, что и при ИЛГ (рис. 2). Важно подчеркнуть, что наличие ВИЧ-инфекции не является единственной возможной причиной формирования ЛАГ у данной группы пациентов. При ее выявлении необходимо исключить всевозможные иные состояния, приводящие к развитию ЛАГ (рис. 3) [8,14,23].

Во всех случаях обнаружения повышения СДЛА по данным эхокардиографического исследования строго обязательным является проведение катетеризации правых отделов сердца с целью измерения основных гемодинамических параметров, а также определения дальнейшей тактики лечения и прогноза. Пациенты с ЛАГ-ВИЧ в сравнении с больными ИЛГ имеют более высокий сердечный выброс и бо-

лее низкое системное и лёгочное сосудистое сопротивление (табл. 1) [36].

Лечение

В связи с отсутствием крупных клинических исследований, посвящённых медикаментозной терапии ЛАГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в настоящее время не существует убедительных данных о преимуществе того или иного ЛАГ-специфического препарата, что делает проблему медикаментозного лечения ЛАГ у ВИЧ-инфицированных пациентов актуальной и требует прицельного внимания.

BREATHE-4 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy) [37] – единственное исследование, целенаправленно посвященное пациентам с ЛАГ-ВИЧ, включавшее в себя 16 пациентов с ЛАГ III-IV функционального класса Всемирной организации здравоохранения (ФК ВОЗ). Пациенты получали бозентан в дозе 62,5 мг два раза в день в течение 4 недель, далее по 125 мг два раза в день на протяжении 12 недель. Бозентан значительно улучшал:

- переносимость физической нагрузки: увеличение пройденной за шесть минут дистанции в среднем на 91 ± 15 м,
- функциональный класс: у 80% снизился до II или I,
- гемодинамику: улучшение сердечного индекса на $+0,9 \pm 0,2$ л/мин/м² и легочно-сосудистого сопротивления на -305 ± 54 дин×сек×см⁻⁵,
- качество жизни и не влиял на контроль ВИЧ-инфекции.

В ряде рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) принимали участие единичные пациенты с ЛАГ-ВИЧ [25-30,33]:

- ARIES-1 и 2 (Ambrisentan in PAH-a phase III, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) – параллельные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, в которых 202 и 192 пациента с легочной артериальной гипертензией были рандомизированы соответственно на плацебо или амбризентан (ARIES-1: 5 или 10 мг, ARIES-2: 2,5 или 5 мг) перорально один раз в день в течение 12 недель. В ARIES-1 было включено 7 пациентов с ЛАГ-ВИЧ, из которых 3 пациента получали амбризентан в дозировке 5 мг/сут. и 2 пациента – 10 мг/сут., в ARIES-2 уча-

Таблица 1. Сравнительный анализ гемодинамических параметров у больных с ЛАГ различной этиологии на момент установления диагноза [36]

Table 1. Comparative analysis of hemodynamic parameters in patients with PAH of different etiology at the time of diagnosis [36]

Параметры	ИЛГ (n=288)	ЛАГ-СЗСТ (n=157)	портоЛГ (n=127)	ЛАГ-ВПС (n=35)	ЛАГ-ВИЧ (n=58)	ЛАГ-шистосомоз (n=288)
ДППср., мм рт. ст.	8±5	7±5	8±6	7±5	8±5	5±2
ДЛПср., мм рт. ст.	49±13	41±9	47±12	51±16	49±10	28±4
ДЗЛА, мм рт. ст.	9±4	8±4	9±4	8±4	9±5	10±3
СИ, л/мин/м ²	2,4±0,8	2,8±0,9	3±1	3±1	2,9±0,7	5,8±1,3
ЛСС, дин×сек×см ⁻⁵	831±461	649±379	611±311	753±370	737±328	178±55

Примечание: ВПС – врожденный порок сердца, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ДЛА – давление в легочной артерии, ДПП – давление в правом предсердии, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия, портоЛГ – портолегочная гипертензия, СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани, СИ – сердечный индекс.

Note: CHD – congenital heart disease, HIV – human immunodeficiency virus, PAP – pulmonary artery pressure, RAP – right atrium pressure, PPA – pulmonary artery wedge pressure, IPH – idiopathic pulmonary hypertension, portoPH – portopulmonary hypertension, SDCT – systemic diseases connective tissue, SI – cardiac index.

ствовало только 3 пациента. Результаты: улучшение во времени до клинического ухудшения (ARIES-2), функционального класса Всемирной организации здравоохранения (ARIES-1), показателей опросника Short Form-36 (ARIES-2), снижение одышки по Боргу (оба исследования) и натрийуретического пептида В-типа (оба исследования). Ни у одного пациента, получавшего амбризентан, концентрация аминотрансферазы не превышала верхней границы нормы более чем в 3 раза. У 280 пациентов, завершивших 48-недельный курс монотерапии амбризентаном, улучшение от исходного уровня при 6-минутной ходьбе через 48 недель составило 39 м.

- SERAPHIN (Study of ACT-064992 on Morbidity and Mortality in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension) – многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 742 пациента, из которых 250 получали плацебо, 250 – 3 мг мацитентана, 242 – 10 мг мацитентана. Всего 10 пациентов с ЛАГ-ВИЧ принимало участие в данном исследовании и только 7 из них получали терапию мацитентаном: 6 пациентов – 10 мг/сут. и 1 пациент – 3 мг/сут.). Общая медиана продолжительности лечения составила 115 недель. Результаты:

- мацитентан в дозе 10 мг в сравнении с плацебо снижал риск заболеваемости/смертности на 45%, что является статистически значимым,
- наличие/отсутствие базовой специфической терапии не оказывало влияния на эффективность мацитентана 10 мг/сут.,
- значительно улучшились результаты теста шестиминутной ходьбы и функциональный класс,
- на фоне мацитентана 10 мг/сут отмечалось значимое снижение частоты госпитализаций, связанных с ЛАГ, а также число дней нахождения пациента в стационаре.

- GRIPHON, фаза III (the Prostacyclin (PGI₂) Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension) – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, являющееся самым крупным среди пациентов с ЛАГ (включало в себя 1156 пациентов). Селексипаг в дозе 200-1600 мкг 2 раза/сут. в качестве монотерапии либо в комбинации с ингибитором фосфодиэстеразы-5 и/или антагонистом эндотелиновых рецепторов в сравнении с группой плацебо оказал значительное (на 40%) снижение риска смерти от любой причины и прогрессирования ЛАГ (комбинированная первичная конечная точка). Вторичная конечная точка: показатели теста шестиминутной ходьбы (Т6МХ). При сравнении с исходными значениями в группе селексипага отмечалось более выраженное улучшение показателей Т6МХ, нежели в группе плацебо. Наблюдалось значительное увеличение пройденной дистанции в Т6МХ среди пациентов, не получавших ранее ЛАГ-специфическую терапию.

В настоящее время в реальной клинической практике в качестве монотерапии ЛАГ совместно с ВАРТ наиболее часто применяются ингибитор фосфодиэстеразы-5 – силденафил, а также неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов – бозентан. Совместное применение бозентана и силденафила не рекомендуется, так как приводит к снижению концентрации последнего на 50% с увеличением кон-

центрации бозентана на 50%, увеличивая риск гепатотоксичности [14].

Назначение блокаторов кальциевых каналов не является целесообразным, так как у данной категории больных практически не отмечалась вазореактивность [14].

Экспериментальные исследования

В медицинской литературе имеется упоминание об использовании в последние несколько лет мышей с гуманизированной иммунной системой в качестве новых моделей для изучения ЛАГ-ВИЧ. В результатах исследования от 2023 года представлены данные, описывающие применение у мышей EglN1Tie2Cre (Tie2Cre – опосредованная потеря индуцируемого гипоксией фактора (HIF) пролилгидроксилазы 2 (PHD2, кодируемая EglN1) силденафила (ингибитор фосфодиэстеразы-5), амбризентана (антагонист эндотелиновых рецепторов), трепростинила (синтетический аналог простаглицина) на протяжении 10-ти недель. Наилучшая выживаемость мышей (100%) в конце десятидневного лечения отмечалась на фоне применения силденафила, в отличие от амбризентана (80%), трепростинила (60%). Назначение каждого из препаратов приводило к достоверному приросту сердечного выброса, однако улучшение сократительной функции правого желудочка достигалось только при применении силденафила [15,16].

Таким образом, применение силденафила показало лучшие результаты в сравнении с амбризентаном и трепростенилом, а также авторы данного исследования утверждают, что мыши EglN1Tie2Cre являются идеальными моделями для доклинического тестирования препаратов ЛАГ, что даёт перспективную возможность проведения новых доклинических исследований ЛАГ-специфической терапии.

На сегодняшний день нет данных о широком применении риоцигуата (стимулятор растворимой гуанилатциклазы-рГЦ) у пациентов с ЛАГ-ВИЧ. В литературе имеется упоминание нескольких клинических исследований в области применения риоцигуата в комбинации с ВАРТ, однако их целью являлась оценка непосредственно его концентрации на фоне антиретровирусной терапии, влияние же препарата на легочную гипертензию у пациентов с ЛАГ-ВИЧ не оценивалось. Так DeJesus E. и соавторы в своём исследовании использовали следующие схемы [17]:

- риоцигуат + эфавиренцом/ эмтрицитабином/ тенофовира дизопроксиллом – значимых изменений не отмечалось,
- риоцигуат + абакавир/ долутегравир/ ламивудин – примерно трехкратное увеличение концентрации риоцигуата.

Стоит отметить, что используемая доза стимулятора рГЦ риоцигуата составляла 0,5 мг, при условии, что рекомендуемая начальная доза у пациентов с ИЛГ составляет 1 мг, а также то, что у группы пациентов, принимавших участие в исследовании, не было признаков легочной гипертензии.

Jungman N.A. и др. проводили опыты в системе *in vitro* [18], определяя ингибирующий потенциал компонентов шести антиретровирусных комбинаций на метаболизм риоцигуата методом оценки в рекомбинантных человеческих CYP1A1 и CYP3A4, а также в гепатоцитах человека, проявляющих активность как CYP1A1, так и CYP3A4.

Изученные схемы:

- эфавиренц/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил,
- рилпивирин/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил,
- элвитегравир/ кобицистат/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил,
- абакавир/ долутегравир/ ламивудин,
- две схемы лечения, усиленные ритонавиром (атазанавир/ ритонавир/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил и дарунавир/ ритонавир/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил).

В обеих системах *in vitro* увеличение экспозиции риоцигуата было самым высоким при применении схемы абакавир/ долутегравир/ ламивудин, за которыми следовали:

- рилпивирин/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил,
- эфавиренц/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил,
- элвитегравир/ кобицистат/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил,
- схемы, усиленные ритонавиром.

Дальнейшие эксперименты на гепатоцитах человека подтвердили, что CYP1A1 является преобладающим ферментом в метаболическом выведении риоцигуата. Таким образом, антиретровирусные схемы, содержащие мощный ингибитор CYP1A1 абакавир, оказали наибольшее влияние на метаболический клиренс риоцигуата. Влияние побочных эффектов, содержащих только ингибиторы CYP3A4, например, ритонавир, было менее выраженным, что свидетельствует о возможном преимуществе риоцигуата перед другими ЛАГ-специфическими препаратами, нежелательными к применению с ингибиторами CYP3A4 [18].

Поддерживающая терапия:

- Назначение антикоагулянтной терапии не является рутинным, каждый отдельный случай должен быть рассмотрен индивидуально в связи с высоким риском возникновения кровотечений [8,1].
- При наличии у пациента признаков выраженной правожелудочковой недостаточности целесообразно назначение диуретической терапии [8,1].
- Проведение оксигенотерапии при стойком снижении парциального давления кислорода в крови менее 8 кПа (менее 60 мм рт. ст.) или при насыщении крови кислородом $\leq 92\%$ в покое при дыхании атмосферным воздухом [8,1].
- Учитывая возникающий под действием ВИЧ-белков окислительный стресс, а также воспаление, вызванное самой инфекцией и/или коинфекцией, вопрос о целесообразности добавления к ВААРТ с ЛАГ-специфической терапией противовоспалительных и антиоксидантных препаратов все ещё остаётся открытым и нуждается в большем изучении [7].

Прогноз

Orpavil M. и соавторы показали, что медиана выживаемости пациентов с ЛАГ-ВИЧ была значительно ниже, чем у ВИЧ-инфицированных пациентов без ЛАГ (1 год и 3 месяца против 2 лет и 6 месяцев соответственно) [19]. Причиной смерти у первой категории больных в 76% случаев является прогрессирующая правожелудочковая недостаточность, в 20% – внезапная смерть. Остальные 4% умирают от других осложнений, связанных с лёгочной гипертензией [9].

Результаты Т6МХ и уровень BNP/NT-proBNP (неспецифические показатели) являются самыми сильными предикторами выживаемости. Их оценка необходима как на момент постановки диагноза, так и в период последующего наблюдения пациента [1,8].

Nunes H. и другие изучили 82 пациента с ВИЧ-ассоциированной ЛАГ, чтобы оценить прогностические факторы этого заболевания. Авторы продемонстрировали, что более высокий функциональный класс Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) на момент постановки диагноза был связан с худшей выживаемостью. Degano V. и соавторы также в своих исследованиях показали, что трехлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ-ВИЧ варьируется в зависимости от классификации NYHA. В среднем выживаемость составляет примерно 72%. Однако у пациентов I и II функциональных классов выживаемость выше (90%), чем у пациентов III и IV классов (<30%) [4,20].

Выводы

В эпоху применения ВААРТ удалось достигнуть увеличения продолжительности жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией, в связи с чем акцент внимания сместился на серьёзное сердечно-сосудистое осложнение, возникающее при ВИЧ, – лёгочную артериальную гипертензию. Данная патология оказывает значительный и независимый от основного заболевания вклад в смертность пациентов с ЛАГ-ВИЧ. Выживаемость больных с I и II функциональным классом по NYHA составляет 90%, в то время как у пациентов III и IV классов она достигает 30%. Исходя из этих данных, становится очевидной необходимость проведения динамического скрининга для раннего выявления ЛАГ у ВИЧ-инфицированных пациентов, что в свою очередь позволит своевременно инициировать ЛАГ-специфическую терапию и достичь низкого риска неблагоприятного прогноза.

Первый случай ЛАГ у ВИЧ-инфицированного пациента был описан ещё в 1987 году. С тех пор была выявлена роль ВИЧ-ассоциированных белков, а также дополнительных факторов, влияющих на развитие ЛАГ у ВИЧ-пациентов. За последние пять лет достигнуты небольшие шаги в области изучения ЛАГ-специфической терапии у инфицированных ВИЧ пациентов (внедрение мышей с гуманизированной иммунной системой, ранее никогда не использовавшихся в качестве модели для изучения ЛАГ-специфических препаратов на доклиническом этапе; эксперименты, направленные на изучение метаболического клиренса риоцигуата при одновременном назначении с различными схемами ВААРТ). Однако всех вышеупомянутых достижений недостаточно для полного понимания всего механизма патогенеза ЛАГ-ВИЧ. В будущем необходимо проведение новых клинических исследований с целью выработки детерминированных схем ЛАГ-специфических препаратов, с учётом их совместности с ВААРТ. Также отдельное внимание стоит уделить изучению иных возможных звеньев патогенеза ЛАГ-ВИЧ с последующим рассмотрением вопроса о целесообразности назначения противовоспалительных и антиоксидантных средств в качестве дополнительной терапии.

Список литературы/ References:

- Oldroyd SH, Manek G, Sankari A, et al. Pulmonary Hypertension. StatPearls. [2023. Accessed January 25, 2024]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482463/>
- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by 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 for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J* 2022;43(38):3618–373. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Butrous G. Human immunodeficiency viruses and their effect on the pulmonary vascular bed. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;321(6):L1062-L1066. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00451.2021>
- Palakeel JJ, Ali M, Chaduvula P, et al. An Outlook on the Etiopathogenesis of Pulmonary Hypertension in HIV. *Cureus*. 2022;14(7):e27390. <https://doi.org/10.7759/cureus.27390>
- Hon SM, Alpizar-Rivas RM, Farber HW. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Cardiol Clin*. 2022;40(1):45-54. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.08.004>
- Wong CM, Bansal G, Pavlickova L, et al. Reactive oxygen species and antioxidants in pulmonary hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(14):1789-96. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4568>
- Simenauer A, Nozik-Grayck E, Cota-Gomez A. The DNA Damage Response and HIV-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3305. <https://doi.org/10.3390/ijms21093305>
- Cicalini S, Almodovar S, Grilli E, Flores S. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathogenesis, and clinical approach. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(11):25-33. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03286.x>
- Golpe R, Fernandez-Infante B, Fernandez-Rozas S. Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency virus infection. *Postgrad Med J*. 1998;74(873):400-4. <https://doi.org/10.1136/pgmj.74.873.400>
- Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest*. 2000;118(4):1133-41. <https://doi.org/10.1378/chest.118.4.1133>
- Kannmogne GD, Primeaux C, Grammas P. Induction of apoptosis and endothelin-1 secretion in primary human lung endothelial cells by HIV-1 gp120 proteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333(4):1107-15. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.05.198>
- Mirrahimov AE, Ali AM, Barbaryan A, Prueksaritanond S. Human immunodeficiency virus and pulmonary arterial hypertension. *ISRN Cardiol*. 2013;2013:903454. <https://doi.org/10.1155/2013/903454>
- Suh AJ, Suzuki DI, Gychka SG, et al. gp120 Envelope Glycoproteins of HIV-1 Group M Subtype A and Subtype B Differentially Affect Gene Expression in Human Vascular Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3536. <https://doi.org/10.3390/ijms24043536>
- Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2021; 26(12):46. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>
[Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., et al. 2020. Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>]
- Peng Y, Dai J, Zhao YY. EglN1Tie2Cre Mice Exhibit Similar Therapeutic Responses to Sildenafil, Ambrisentan, and Treprostinil as Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Patients, Supporting EglN1Tie2Cre Mice as a Useful PAH Model. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2391. <https://doi.org/10.3390/ijms24032391>
- Rodriguez-Irizarry VJ, Schneider AC, Ahle D, et al. Mice with humanized immune system as novel models to study HIV-associated pulmonary hypertension. *Front Immunol*. 2022;13:936164. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.936164>
- DeJesus E, Saleh S, Cheng S, et al. Pharmacokinetic interaction of riociguat and antiretroviral combination regimens in HIV-1-infected adults. *Pulm Circ*. 2019;9(2):2045894019848644. <https://doi.org/10.1177/2045894019848644>
- Jungmann NA, Lang D, Saleh S, et al. In vitro-in vivo correlation of the drug-drug interaction potential of antiretroviral HIV treatment regimens on CYP1A1 substrate riociguat. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(11):975-984. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1681968>
- Opravil M, Pechère M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(3):990-5. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.3.9117037>
- Henriques-Forsythe M, Annangi S, Farber HW. Prevalence and hospital discharge status of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension in the United States. *Pulm Circ*. 2015;5(3):506-12. <https://doi.org/10.1086/682222>
- 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):10–31. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024>
[Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):10–31. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024>]
- Reinsch N, Bühr C, Krings P, et al. Competence Network of Heart Failure. Effect of gender and highly active antiretroviral therapy on HIV-related pulmonary arterial hypertension: results of the HIV-HEART Study. *HIV Med*. 2008;9(7):550-6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2008.00602.x>
- 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. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
[Chazova I.E., Martynuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian Guidelines for the 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>]
- Niagara A, Drabo YJ, Kambire Y, et al. Atteintes cardio-vasculaires et infection par le VIH: étude de 79 cas au CHN de Ouagadougou (Burkina Faso) [Cardiovascular diseases and HIV infection: study of 79 cases at the National Hospital of Ouagadougou (Burkina Faso)]. *Bull Soc Pathol Exot*. 2002;95(1):23-6. (In French). PMID: 12012958
- Galié N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510>
- Rivera-Lebron BN, Risbano MG. Ambrisentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(6):233-244. <https://doi.org/10.1177/1753465817696040>
- Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail*. 2015;3(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.013>
- Souza R, Delcroix M, Galié N, et al. Long-Term Safety, Tolerability and Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Treated with Macitentan: Results from the SERAPHIN Open-Label Extension. *Adv Ther*. 2022;39(9):4374-4390. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02199-x>
- Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Новые горизонты применения антагониста рецепторов эндотелина второго поколения мацитентана у пациентов с легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018;4(90):72-80. [Martynuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Y. New horizons for the use of the second generation of endothelin receptor antagonist macitentan in patients with pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;4(90):72-80 (In Russ.)].
- Duggan ST, Keam SJ, Burness CB. Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(1):73-80. <https://doi.org/10.1007/s40256-016-0209-9>
- Isasti G, Moreno P, Pérez I, et al. High prevalence of pulmonary arterial hypertension in a cohort of asymptomatic HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(2):231-4. <https://doi.org/10.1089/AID.2012.0166>
- Isasti G, Pérez I, Moreno P, et al. Echocardiographic abnormalities and associated factors in a cohort of asymptomatic HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Jan;29(1):20-4. <https://doi.org/10.1089/AID.2012.0096>
- Ильин Н.В., Иванов К.И., Мартынюк Т.В. Новые возможности терапии легочной артериальной гипертензии — первый селективный агонист IP-рецепторов простагличина селексияр. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):80-87. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-80-87>
[Ilyin N.V., Ivanov K.I., Martynuk T.V. New treatment options for pulmonary arterial hypertension — the first selective IP-receptor agonist selexipag. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):80–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-80-87>]
- Kumar A, Mahajan A, Salazar EA et al. Impact of human immunodeficiency virus on pulmonary vascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2021.12>
- Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest*. 2012;141(4):906-915. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0160>
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. Москва. Практика. 2015; 928с. [Chazova I.E., Martynuk T.V. Pulmonary hypertension. - Moscow. Praktika. 2015; 928p. (In Russ.)].
- Dupuis J, Hoepfer MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2008;31(2):407-15. <https://doi.org/10.1183/09031936.00078207>