

<p>e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p><b>Medical Sciences</b></p> <p>Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a></p>	
---	--	---

## Early diagnosis of pulmonary hypertension and its peculiarities

Iveta Idzelytė<sup>1</sup>, Karolina Slapšytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine*

### Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a pathophysiological disorder characterized hemodynamically as an increase in mean resting pulmonary artery pressure of at least 25 mm Hg, as determined by right cardiac catheterization. The etiology of PH is multifaceted, with hereditary cases mostly associated with the BMRP2 mutation, and clinically most commonly identified idiopathic PH or PH associated with connective tissue disease. The most complex PH diagnosis is when it does not meet one PH group but meets criteria that overlap between several groups. The determination of PH depends on a detailed medical history, clinical signs, and thorough physical examination. Patients with PH complain of unclear progressive dyspnea, decreased exercise tolerance, angina pectoris, syncope, and may experience premature death due to right ventricular failure. Laboratory findings are not usually specific but may help identify the clinical type of PH, such as the presence of antinuclear antibodies in scleroderma. In early PH diagnostics, type B natriuretic peptides (BNPs) and N-terminal pro-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) are less important. Lung function tests are not relevant in the diagnosis of PH because they indicate primary lung disease and PH is a secondary lung disease and can therefore only be used for differential diagnosis. The 6-minute walk test can be used to monitor PH progress and assess the physical condition, but not for a diagnosis. Echocardiography is used for PH screening and is a sensitive and specific test method for determining PH. In this study, right atrial and ventricular enlargement, right ventricular hypertrophy, abnormal interventricular septal contraction, left ventricular diastolic dysfunction and decreased left ventricular size and its capacity during systole and diastole can be identified. Doppler examination also confirms the regurgitation of the tricuspid valve. ECG shows right ventricular hypertrophy, changes in chest radiograph are also seen.

**Keywords:** pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension, diagnosis, echocardiography, right ventricular failure.

# Ankstyva plautinės hipertenzijos diagnostika ir jos ypatumai

Iveta Idzelytė<sup>1</sup>, Karolina Slapšytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas

## Santrauka

Plautinė hipertenzija (PH) yra patofiziologinis sutrikimas, hemodinamiškai apibūdinamas kaip ramybės būsenos vidutinio plaučių arterijos spaudimo padidėjimas, ne mažesnis kaip 25 mm Hg, nustatomas dešinės širdies kateterizacijos metu. PH etiologija įvairialypė – paveldimi atvejai dažniausiai susiję su BMRP2 mutacija, klinikinių požymių dažniausiai nustatoma idiopatinė PH ar PH susijusi su jungiamojo audinio liga. Sudėtingiausia PH diagnostika yra tuo atveju, kai ji neatitinka vienos PH grupės, tačiau atitinka kriterijus, kurie sutampa tarp kelių grupių. PH nustatymas priklauso nuo išsamios anamnezės, klinikinių požymių ir nuodugnaus fizinio ištyrimo. Pacientai, sergantys PH, skundžiasi neaiškiu progresuojančiu dusuliu, sumažėjusiu fizinio krūvio toleravimu, stenokardiniu skausmu, sinkopėmis ir gali patirti priešlaikinę mirtį dėl dešiniojo skilvelio nepakankamumo. Laboratoriniai radiniai įprastai nėra specifiški, tačiau gali padėti identifikuoti PH klinikinį tipą, pavyzdžiui randami antinukleariniai antikūnai sergant sklerodermija. Ankstyvoje PH diagnostikoje B tipo natriuretiniai peptidai (BNP) ir N-terminalinio pro-B tipo natriuretinis peptidas (NT-pro BNP) nėra tokie reikšmingi. Plaučių funkciniai tyrimai nėra aktualūs PH diagnostikoje, nes jie rodo pirminę plaučių ligą, o PH yra antrinė plaučių liga, todėl gali būti naudojami tik diferencinei diagnostikai. 6 minučių ėjimo testas gali būti naudojamas PH progreso stebėjimui ir fizinės būklės vertinimui, tačiau ne diagnostikai. Echokardiografija naudojama PH patikrinimui (skryningui) ir yra jautrus bei specifiškas tyrimo metodas nustatant PH. Šio tyrimo metu galima nustatyti dešiniojo prieširdžio ir skilvelio padidėjimą, dešiniojo skilvelio hipertrofiją, nenormalų tarpkilvelinės pertvaros susitraukimą, kairiojo skilvelio diastolinę disfunkciją ir sumažėjusius kairiojo skilvelio dydį bei jo pajėgumą sistolės ir diastolės metu. Tiriant dopleriu taip pat patvirtinama ir triburio vožtuvo regurgitacija. EKG stebima dešiniojo skilvelio hipertrofija, pokyčiai krūtinės ląstos rentgenogramoje.

**Raktiniai žodžiai:** plautinės arterijos hipertenzija, plautinė hipertenzija, diagnostika, echokardiografija, dešinio skilvelio nepakankamumas.

## Įvadas

Plautinė hipertenzija – tai patofiziologinis sutrikimas, susijęs su daugybe klinikinių būklių bei galintis komplikuoti kardiovaskulines ir respiracines ligas. Dar prieš kelis dešimtmečius buvo manoma, jog plautinė hipertenzija yra jaunų bei vidutinių amžiaus žmonių liga. Visgi, naujausiuose tyrimuose nurodomas jos pasireiškimas vyresnio amžiaus žmonėms, turintiems daug gretutinių ligų [1]. Nepaisant vis tobulėjančio gydymo, mirtingumas išlieka neįprastai didelis. Tai gali būti susiję su ilgai trunkančia besimptomė ligos eiga – simptomai pasireiškia tik obliteravus kone visoms distalinėms plaučių arterijoms [2]. Visgi, plautinė hipertenzija yra reta liga, nustatoma 2 – 8 žmonėms iš milijono populiacijoje (1% dažnis), dažniau - moterims [3].

Štai todėl labai svarbu anksti pastebėti ir diagnozuoti ligą, nes tik taip galima pagerinti ligos išgytį. Šiame straipsnyje apžvelgiami literatūros šaltiniai, nagrinėjantys ankstyvos plautinės hipertenzijos diagnostikos ypatumus.

## Apibrėžimas ir klasifikacija

Plautinė hipertenzija apibrėžiama kaip vidutinis plaučių arterijos spaudimo padidėjimas (PAS)  $\geq 25$ mmHg ramybėje (norma  $14 \pm 3$ mmHg) dešinės širdies kateterizacijos metu. Taip pat vertinamas plaučių pleištinis spaudimas (PPS), transpulmoninis gradientas (TPG), kuris apskaičiuojamas iš PAS atėmus PPS, bei plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PKP) dėl objektyvesnės diferencinės diagnostikos [4]. Visgi, turintieji PAS 21-24mmHg ramybėje yra priskiriami didelės rizikos grupei ir turėtų būti aktyviai sekami [5].

Išskiriamos 5 klinikinės plautinės hipertenzijos grupės [lentelė 1] [4].

Apibūdinimas	Charakteristika	Klinikinės grupės
Plautinė hipertenzija (PH)	PAS $\geq 25$ mmHg	Visos
Prekapiliarinė PH	PAS $\geq 25$ mmHg PPS $\leq 15$ mmHg	1.Plautinė arterinė hipertenzija 3.PH dėl plaučių ligos 4.Lėtinė PATE 5.PH dėl neaiškių ir (ar) daugiaveiksnių priežasčių
Postkapiliarinė PH	PAS $\geq 25$ mmHg PPS $\leq 15$ mmHg	2.PH dėl kairiosios širdies ligos
Izoliuota postkapiliarinė PH	TPG $< 7$ mmHg ir (arba) PKP $\leq 3$ WU	5.PH dėl neaiškių ir (ar) daugiaveiksnių priežasčių
Kompleksinė postkapiliarinė ir prekapiliarinė PH	TPG $< 7$ mmHg ir (arba) PKP $> 3$ WU	

Lentelė 1. Plautinės hipertenzijos hemodinaminė klasifikacija.

## Etiologija

Plautinės hipertenzijos etiologija labai įvairi – gali būti tiek paveldėta, tiek sukelta įvairių rizikos veiksnių ar pasireikšti kaip kitų būklių pasekmė. Paveldima plautinė hipertenzija yra susijusi su BMPR2 mutacija, kuri randama net 80% šeiminių ligos atvejų [6]. Taip pat išskiriami įvairūs klinikiniai tipai, kurie pasireiškia skirtingu dažniu [lentelė 2] [7].

Plautinės hipertenzijos klinikinis tipas	Pasireiškimo dažnis (%)
Idiopatinė PH	39
PH susijusi su jungiamojo audinio liga	15
PH susijusi su įgimta širdies liga	11
PH susijusi su portine hipertenzija	10
PH sukelta vaistų	9,5
PH susijusi su ŽIV	6
Paveldima PH	4

Lentelė 2. Plautinės hipertenzijos klinikinių tipų pasireiškimo dažnis

## Diagnostika

**1. Klinikiniai simptomai.** Ankstyvieji plautinės hipertenzijos simptomai yra nespecifiški. Vienas iš ankstyviausių nusiskundimų yra dusulys, kuris visgi, yra įvairių kardiologinių bei pulmonologinių susirgimų išraiška, todėl retu atveju apsvarstomas plautinės hipertenzijos susirgimas. Štai Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) siūlo skirstyti plautinę hipertenziją į funkcinės klases, priklausomai nuo pasireiškiančių simptomų įtakos kasdieniam gyvenimui [lentelė 3] [8]. Ši plautinės hipertenzijos klasifikacija yra ypatingai svarbi ligos prognozės vertinimui bei gydymui. Plautinės hipertenzijos gydymo tikslas – pasiekti 1 ar 2 funkcinę klasę [9].

<b>1 klasė</b>	Dusulio įprasto fizinio krūvio metu nėra
<b>2 klasė</b>	Dusulys įprasto fizinio krūvio metu, pavyzdžiui lipant laiptais
<b>3 klasė</b>	Dusulys nedidelio fizinio krūvio metu, tačiau ramybės metu nepasireiškia
<b>4 klasė</b>	Dusulys ramybės metu

Lentelė 3. PSO plautinės hipertenzijos funkcinė klasifikacija

Ligai progresuojant, išryškėja silpnumas, nuovargis, galvos svaigimas bei progresuojantis dusulys iškvėpimo metu. Sergantieji pradeda pastebėti, kad tapo sunkiau užlipti laiptais, pasilenkti dėl varginančio dusulio. Vis labiau progresuojant ligai pasireiškia krūtinės angina, sinkopės bei dešinėsios širdies nepakankamum sąlygoti simptomai – apatinių galūnių ir pilvo edemos [10]. Fizinis ištyrimas esant kompensuotai PH dažniausiai neparodo jokių sutrikimų. Visgi, kartais galima stebėti švelniai išreikšą centrinę ar periferinę cianozę, sustiprėjusį antrą širdies toną bei sistolinį murkimą triburio vožtuvo projekcijoje [11].

**2. Kraujo tyrimai.** Atliekami įprasti: bendrasis ir biocheminis kraujo tyrimai (kuriuose stebima policitemija), skydliaukės funkcijos tyrimas, trombofilijos patikrinimas, jei įtariama plaučių embolija. Serologiniai tyrimai yra svarbūs nustatant jungiamojo audinio ligą, ŽIV ir hepatitą. Genetiniai tyrimai svarbūs, jei svarstomas šeiminių PH [12]. B tipo natriuretiniai peptidai (BNP) ir N-terminalinio pro-B tipo natriuretinis peptidas (NT-pro BNP) nėra naudingi diagnozuojant ankstyvą ligą, kol nėra reikšmingų širdies veiklos sutrikimų. Išsėtinė sklerozė yra labiausiai paplitusi jungiamojo audinio liga, kuri dažnai pasireiškia su PH. Antinukleariniai antikūnai (ANA) paprastai yra teigiami esant sklerodermijai, kuri taip pat gali pasireikšti su PH.

**3. Krūtinės ląstos rentgenografija.** Šis tyrimo metodas yra mažai jautrus ir specifiskas PH įvertinimui, tačiau suteikia galimybę greitai įvertinti širdies ir plaučių būklės pokyčius. 90% pacientų, sergančių idiopatine PH, diagnozės nustatymo metu krūtinės ląstos rentgenograma nėra normali. Sudėtingesniais atvejais gali būti stebimas dešiniojo prieširdžio ir dešiniojo skilvelio išsiplėtimas. [13]. Krūtinės ląstos rentgenograma taip pat leidžia

įvertinti vidutinio sunkumo ir sunkias plaučių ligas arba PH dėl kairiosios širdies patologijos.

**4. Elektrokardiograma.** Dešinio prieširdžio ir dešiniojo skilvelio perkrovos gali būti nustatytos 12-os derivacijų elektrokardiograma (EKG), kurioje galima įvertinti širdies ašies nuokrypį į dešinę, P dantelio amplitudę ir pastebėti QRS pokyčius, tačiau net ir normalus ramybės būsenos EKG neatmeta PH. Aritmijos gali atsirasti, jei yra dešiniojo skilvelio perkrova tūriu ir slėgiu, todėl reikėtų atlikti 24 valandų Holterio monitoravimą, kai būtina patvirtinti širdies aritmiją [14].

**5. Echokardiografija.** Tai naudingas pirminis PH diagnozės tyrimas, padedantis sekti progresavimą. Tyrimo metu turėtų būti įvertinta ne tik širdies funkcija, bet ir plaučių arterijos [15]. Jis taip pat naudingas vertinant dešinės ir kairės širdies sąveiką ir kitas galimas PH priežastis, tokias kaip intrakardinis šuntas, vožtuvinė širdies liga ar pirminė miokardo liga. Labiausiai paplitęs plaučių arterijos slėgio įvertinimo metodas yra Doplerio echokardiografija. Ji parodo dešiniojo skilvelio sistolinį spaudimą, kuris yra lygus plaučių arterijos sistoliniam slėgiui, jei nėra jokių kliūčių nutekant į dešinę skilvelį. Dešiniojo skilvelio sistolinis slėgis apskaičiuojamas matuojant maksimalų triburio vožtuvo regurgitacijos srovės greitį, o tada taikoma modifikuota Bernulio lygtis, kad būtų gautas triburio vožtuvo slėgio gradientas. Dešiniojo skilvelio sistolinis slėgis, didesnis nei 40 mm Hg, paprastai reiškia, kad reikia atlikti dešinės širdies kateterizaciją, jei negalima kitaip paaiškinti dusulio atsiradimo [16]. Dešiniojo prieširdžio slėgis pridamas prie triburio vožtuvo slėgio gradiento ir apskaičiuojamas dešiniojo skilvelio sistolinis slėgis. Plaučių arterijos sistolinis slėgis visada turėtų būti vertinamas kartu su dešiniojo skilvelio dydžiu ir funkcija (pvz.: naudojant triburio vožtuvo žiedo plokštumos sistolinį poslinkį [TAPSE]) ir atsižvelgiant į klinikinius simptomus.

Prognozė (apskaičiuota per 1 metų mirtingumas)	Maža rizika <5%	Vidutinė rizika 5-10%	Didelė rizika >10%
Dešinės širdies nepakankamumo klinikiniai simptomai	Nėra	Nėra	Yra
Simptomų progresavimas	Nėra	Lėtas	Greitas
Sinkopė	Nėra	Pavienės sinkopės	Pasikartojančios sinkopės
PSO funkcinė klasė	I,II	III	IV
6 minučių ėjimo testas	>440 m	165-440 m	<165 m
Širdies ir plaučių funkciniai testai	Didžiausias $VO_2 >15$ ml/kg/min	Didžiausias $VO_2$ 11-15 ml/kg/min	Didžiausias $VO_2 <11$ ml/kg/min
Echokardiografija	Dešinio prieširdžio plotas $<18$ cm <sup>2</sup>	Dešinio prieširdžio plotas 18-26 cm <sup>2</sup>	Dešinio prieširdžio plotas $>26$ cm <sup>2</sup>
Hemodinamika	Dešinio prieširdžio slėgis $<8$ mmHg Širdies indeksas $\geq 2.5$ l/min/m <sup>2</sup> Veninio kraujo prisotinimas deguonimi $>65$ %	Dešinio prieširdžio slėgis 8-14 mmHg Širdies indeksas 2.0-2.4 l/min/m <sup>2</sup> Veninio kraujo prisotinimas deguonimi 60-65%	Dešinio prieširdžio slėgis $>14$ mmHg Širdies indeksas $<2.0$ l/min/m <sup>2</sup> Veninio kraujo prisotinimas deguonimi $<60$ %

Lentelė 4. Pacientų, sergančių plautine hipertenzija, rizikos nustatymas [17]

Transtorakaline echokardiografija galima įvertinti dešiniojo skilvelio sistolinio spaudimą, širdies dydį bei funkciją. Dešiniojo prieširdžio spaudimas gali būti įvertintas remiantis apatinės tuščiosios venos skersmeniu, nors dažnai daroma prielaida, kad fiksuota vertė yra 5 arba 10 mm Hg. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad, esant silpnai ar sunkiai triburio vožtuvo regurgitacijai, apskaičiuotasis plautinės arterijos spaudimas gali būti nepakankamai įvertintas. Net patyrusio echoskopuotojo atlikta echokardiografija gali būti nepatikima diagnozuojant ar atmetant PH ir slėgio matavimai dažnai nekoreliuoja su matavimais, gautais atlikus dešinės širdies kateterizaciją. Be to, pacientams gali būti diagnozuota PH net ir nesant reikšmingos triburio vožtuvo regurgitacijos, dėl ko sunku įvertinti plaučių hemodinamiką. Todėl dabartinės gairės patvirtina, kad atliekant echokardiografinį tyrimą nustatoma tik PH tikimybė [18]. Tačiau šis tyrimas yra pagrindinis vertinant kaip keičiantis tūriui ir slėgiui prisitaiko dešinysis skilvelis ir taip pat leidžia stebėti atsaką į gydymą.

Skilveliai	Plautinė arterija	Apatinė tuščioji vena ir dešinysis prieširdis
Dešiniojo/kairiojo skilvelių bazinio skersmens santykis >1.0	Dešiniojo skilvelio srovės nutekėjimo laikas matuojant Dopleriu <105 ms	Apatinės tuščiosios venos skersmuo >21 mm su sumažėjusiu inspiraciniu kolapsu
Tarpskilvelinės pertvaros išsilyginimas (kairiojo skilvelio ekscentriškumo indeksas > 1,1 sistolėje ir (arba) diastolėje)	Ankstyvos diastolinės plautinės regurgitacijos greitis >2.2 m·s <sup>-1</sup>	Dešinysis prieširdžio plotas (galinės sistolės metu) > 18 cm <sup>2</sup>
	Plaučių arterijos skersmuo > 25 mm	

Lentelė 5. Echokardiografiniai požymiai, rodantys plautinę hipertenziją (PH), naudojami PH tikimybei įvertinti, be triburio vožtuvo regurgitacijos greičio matavimo [19]

**6. Plaučių funkciniai tyrimai ir arterinio kraujo dujų analizė.** Siekiant nustatyti pagrindines kvėpavimo takų ir parenchiminių plaučių ligas, atliekami plaučių funkcijos tyrimai. Jie yra naudingi diagnozuojant ir įvertinant galimos plaučių ligos indėlį pacientams, sergantiems PH. PH atveju anglies monoksido difuzija paprastai sumažėja 40–80% ir būna lengvas ar vidutinis plaučių tūrio sumažėjimas. Svarbu atsiminti, kad pacientai, kurie skundžiasi nepaaiškinamu dusuliu su maža anglies monoksido difuzija, kuriai nėra akivaizdžios priežasties, galima įtarti plaučių tromboemboliją. Apskritai nėra įtikinamo ryšio tarp plaučių funkcinio tyrimų ir hemodinamikos, todėl plaučių funkciniai testai negali įrodyti PH. Jie, be abejojimo, yra svarbūs pacientams, sergantiems pirminėmis plaučių ligomis, o PH yra antrinė liga. Atlikti keli klinikiniai tyrimai, kad sklerodermija sergantiems pacientams, kuriems yra sumažėjusi anglies monoksido difuzija, yra didesnė tikimybė išsivystyti PH. Arterinio kraujo dujų analizė pacientams, sergantiems PH, gali būti normali [20].

**7. 6 minučių ėjimo testas.** Jis parodo didžiausio deguonies sunaudojimo matą, yra lengvai atliekamas, nebrangus, rezultatai gerai koreliuoja su funkcinė būkle bei yra nepriklausomas prognozės žymuo. Mažesnė nei 300 metrų vertė gali reikšti blogą prognozę, todėl reikėtų pradėti gydymą arba jį keisti, nors tai nėra patikimas plaučių kraujagyslių ligų progresavimo žymuo [21]. Širdies ir plaučių funkciniai testai taip pat gali būti naudojami sergančių PH prognozės įvertinimui bei atsakui į gydymą.

**8. Dešinės širdies kateterizacija.** Šis tyrimo metodas užima pagrindinį vaidmenį nustatant plautinę hipertenziją [22]. Norint užtikrinti teisingai apskaičiuotus hemodinaminius parametrus, reikėtų atkreipti dėmesį į standartizavimo procedūras, tokias kaip slėgio keitiklio padėtis ir kateterio baliono pripūtimo tūris. Dešinės širdies kateterizacijos duomenų interpretavimo klaidos gali apsunkinti PH atskyrimą nuo kitų PH sutrikimų ir klaidingai nustatyti diagnozę. Dešinės širdies kateterizacijos vaidmuo kartu su neinvaziniais tyrimais sparčiai plečiasi ir apima gydymo atsako stebėjimą bei pacientų, kuriems diagnozuota PH, prognozę [23]. Tačiau, norint užtikrinti optimalų

naudojimą klinikinėje praktikoje, būtina toliau standartizuoti dešinės širdies kateterizacijos metodiką

#### Literatūros šaltiniai

1. Lau EMT, Giannoulidou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2017 m. spalio;14(10):603–14.
2. Lau EMT, Humbert M, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2015 m. kovo;12(3):143–55.
3. Memon HA, Park MH. Pulmonary Arterial Hypertension in Women. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017 m.;13(4):224–37.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, ir kt. 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 m. sausio 1 d.;37(1):67–119.
5. Yaghi S, Novikov A, Trandafirescu T. Clinical update on pulmonary hypertension. *Journal of Investigative Medicine [Prieiga per internetą]*. 2020 m. balandžio 1 d. [žiūrėta 2020 m. balandžio 6 d.]; Adresas: <https://jim-bmj.com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/content/early/2020/04/01/jim-2020-001291>
6. Gräf S, Haimel M, Bleda M, Hadinnapola C, Southgate L, Li W, ir kt. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nature Communications*. 2018 m. balandžio 12 d.;9(1):1–16.
7. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, ir kt. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 m. gruodžio 24 d.;62(25, Supplement):D34–41.
8. Dufour R, Pruett J, Hu N, Lickert C, Stemkowski S, Tsang Y, ir kt. Healthcare resource utilization and costs for patients with pulmonary arterial hypertension: real-world documentation of functional class. *Journal of Medical Economics*. 2017 m. lapkričio 2 d.;20(11):1178–86.
9. Gaine S, McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: tailoring treatment to risk in the current era. *European Respiratory Review [Prieiga per internetą]*. 2017 m. gruodžio 31 d. [žiūrėta 2020 m. balandžio 6 d.];26(146). Adresas: <https://err.ersjournals.com/content/26/146/170095>
10. Ataya A, Patel S, Cope J, Alnuaimat H. Pulmonary arterial hypertension and associated conditions. *Disease-a-Month*. 2016 m. lapkričio 1 d.;62(11):382–405.
11. M. Hoeper M, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 m. vasario;114(5):73–84.
12. Brendan P Madden. A Practical Clinical Approach to the Diagnosis and Treatment of Patients with Pulmonary Hypertension. [Updated 2015 Dec]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159473/>
13. Yousaf J, Bhatti, Alexandra J, Rice, Aleksander Kempny, Konstantinos Dimopoulos, Laura C. Price, Harpreet Ranu, Athol Wells, S. John Wort and Colm McCabe. Early histological changes of pulmonary arterial hypertension disclosed by invasive cardiopulmonary exercise testing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469282/>
14. Isabel S Bazan and Wassim H Fares. Pulmonary hypertension: diagnostic and therapeutic challenges, 2015; 11: 1221–1233. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4544628/>
15. Kiely DG, Levin DL, Hassoun PM, Ivy D, Jone P-N, Bwika J, ir kt. Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ [Prieiga per internetą]*. 2019 m. rugsėjo 6 d. [žiūrėta 2020 m. balandžio 6 d.];9(3). Adresas:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6732869/>

16. Sean H. Oldroyd; Abhishek Bhardwaj. Pulmonary Hypertension. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482463/>

17. Bradley A. Maron, M.D.<sup>1</sup> and Nazzareno Galiè, M.D.<sup>2</sup> Pulmonary Arterial Hypertension Diagnosis, Treatment, and Clinical Management in the Contemporary Era. JAMA Cardiol. Author manuscript; available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5177491/>

18. Senad Pesto, Zijo Begic, Sabina Prevljak, Ehlimana Pecar, Nihad Kukavica and Edin Begic. Pulmonary Hypertension – New Trends of Diagnostic and Therapy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5034989/>

19. Diagnosis of pulmonary hypertension [Updated 2019 Jan]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351333/>

20. Lisa J Rose-Jones and Vallerie V McLaughlin (2015 Feb). Pulmonary Hypertension: Types and Treatments, available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4347212/>

21. Alan B. Goldberg, Wojciech Mazur, and Dinesh K. Kalra. Pulmonary hypertension: diagnosis, imaging techniques, and novel therapies. 2017 Aug. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5582057/>

22. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, ir kt. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. Eur Respir J [Prieiga per internetą]. 2019 m. sausio 24 d. [žiūrėta 2020 m. balandžio 6 d.];53(1). Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351338/>

23. Bradley A. Maron, M.D.<sup>1</sup> and Nazzareno Galiè, M.D. Pulmonary Arterial Hypertension Diagnosis, Treatment, and Clinical Management in the Contemporary Era. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5177491/>