



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-2-21-27>
УДК (UDC) 616.131

Новые диагностические критерии легочной артериальной гипертензии: за и против

*Николаева Е.А.¹, Мартынюк Т.В.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, 1, стр. 7, г. Москва 117997, Российская Федерация

Аннотация

В обновленной версии рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии ESC/ERS 2022 утверждены новые диагностические критерии легочной гипертензии (ЛГ). В рамках данного обзора проводится анализ результатов современных исследований, доказывающих целесообразность изменения пороговых значений параметров гемодинамики для диагностики ЛГ при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) и эхокардиографии (ЭхоКГ), важность введения в клиническую практику понятия «ЛГ при физической нагрузке».

Новые диагностические критерии легочной артериальной гипертензии: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) > 20 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 2 ед. Вуда по данным КПОС в покое. Диагностические уровни расчетного систолического давления в легочной артерии и скорости трикуспидальной регургитации при ЭхоКГ остаются прежними, но с учетом дополнительных ЭхоКГ-признаков ЛГ.

В ранней диагностике ЛГ перспективным направлением является КПОС с физической нагрузкой в дополнение к исследованиям в покое. В настоящее время нет общепринятых диагностических критериев ЛГ при физической нагрузке. В отдельных исследованиях предложены следующие пороговые значения: повышение срДЛА > 30 мм рт. ст. и ЛСС > 3 единиц Вуда во время нагрузки.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, давление в лёгочной артерии, легочное сосудистое сопротивление, диагностика

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Николаева Е.А., Мартынюк Т.В. Новые диагностические критерии легочной артериальной гипертензии: за и против. Системные гипертензии. 2023;20(2):21-27. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-2-21-27>

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.05.2023

Рецензия получена / Revision Received: 15.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.05.2023

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Николаева Елена Алексеевна**, врач-кардиолог отделения организации контроля качества оказания медицинской помощи и экспертизы временной нетрудоспособности, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел.: 8-495-414-65-42, e-mail: enikolaeva1987@mail.ru, ORCID: 0009-0009-6866-582X

Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация; профессор кафедры кардиологии, ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; тел.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

New criteria for diagnosis of pulmonary arterial hypertension: pros and cons

*Elena A. Nikolaeva¹, Tamila V. Martynyuk^{1,2}

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

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

Abstract

The updated 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension approved new criteria for diagnosis of pulmonary hypertension (PH). In this review we present the data from modern studies proving the expediency of changing the threshold values of hemodynamic parameters measured by right heart catheterization (RHC) and echocardiography for the diagnosis of PH, the importance of introduction the definition «exercise PH» into clinical practice.

New haemodynamic definition of pulmonary arterial hypertension: mean pulmonary arterial pressure (mPAP) > 20 mmHg, pulmonary arterial wedge pressure < 15 mmHg, pulmonary vascular resistance (PVR) > 2 Wood units, measured by RHC at rest. Diagnostic levels of systolic pulmonary arterial pressure and tricuspid regurgitation velocity measured by echocardiography stay the same, but it is important to combine them with a number of additional echocardiographic signs of PH.

Promising direction for early diagnosis of PH is RHC during exercise in addition to studies at rest. Nowadays there are no generally accepted diagnostic criteria for exercise PH. Some studies propose the following threshold values of exercise PH: mPAP > 30 mmHg and PVR > 3 Wood units during exercise.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance, diagnosis

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. The author of the article, is Tamila V. Martynyuk, is a member of the editorial board of the Journal of Systemic Hypertension, but had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

Funding source. The study had no sponsorship.

For citation: Elena A. Nikolaeva, Tamila V. Martynyuk. New criteria for diagnosis of pulmonary arterial hypertension: pros and cons. Systemic Hypertension. 2023;20(2):8-21 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-2-8-21>

Information about authors:

***Corresponding author: Elena A. Nikolaeva**, cardiologist of the Department of the organization of quality control of medical care and examination of temporary disability, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Academician Chazova str. 15a, Moscow 121552, tel.: 8-495-414-65-42, e-mail: enikolaeva1987@mail.ru, ORCID: 0009-0009-6866-582X

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Academician Chazova str. 15 a, Moscow 121552, Russian Federation; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; tel.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой гетерогенный синдром, характеризующийся гемодинамической картиной прогрессирующего повышения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), что приводит к дисфункции правого желудочка (ПЖ), развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти пациентов [1,2]. В соответствии с современными рекомендациями, диагноз ЛГ устанавливается при уровне среднего давления в легочной артерии (срДЛА) более 20 мм рт. ст., измеренного при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое [1].

Клиническая классификация ЛГ включает 5 групп в зависимости от причин ее возникновения и патофизиологических звеньев развития. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) (I группа по клинической классификации) – это клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии других причин повышения срДЛА, таких как заболевания левых отделов сердца (II группа), заболевания легких (III группа), хроническая тромбоэмболия легочной артерии (IV группа) и другие редкие патологии (группа V) [2]. Диагностические критерии прекапиллярной ЛГ: срДЛА > 20 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 2 ед. Вуда по данным КПОС. ЛАГ представлена идиопатической и наследственной формами; ЛГ, индуцированной ле-

карственными препаратами и токсинами; ассоциированными формами вследствие наличия врожденных пороков сердца, системных заболеваний соединительной ткани, ВИЧ-инфекции, портальной гипертензии, шистосомоза; ЛАГ с признаками поражения легочных вен/капилляров (легочная вено-окклюзионная болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз), а также персистирующая ЛГ новорожденных [1].

ЛАГ – это орфанное заболевание, которое обычно диагностируется на поздних стадиях заболевания из-за неспецифической картины, период от дебюта заболевания до установления окончательного диагноза составляет около 2 лет [2,3]. ЛАГ остается заболеванием, связанным с неблагоприятным прогнозом, несмотря на внедрение в клиническую практику ЛАГ-специфической терапии. Исследования показали, что терапия ЛАГ, начатая на ранней стадии, приводит к лучшим долгосрочным клиническим результатам [4,5].

Историческая справка

Длительное время диагноз «ЛГ» устанавливался по данным манометрии при КПОС в положении лежа на спине в покое при уровне срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. [2].

В 1973 г. проведен I Всемирный симпозиум по проблеме ЛГ, который был посвящен первичной ЛГ. В материале

лах конференции авторы заявили, что в норме срДЛА в покое не превышает 15 мм рт. ст., это значение мало зависит от возраста и никогда не превышает 20 мм рт. ст., а ЛГ определенно присутствует, если срДЛА превышает 25 мм рт. ст. Таким образом, значение 25 мм рт. ст. было выбрано, чтобы отличить редкие и тяжелые формы первичной ЛГ от других причин ЛГ, вызванных с заболеваниями легких или сердца, которые обычно проявляются более низкими цифрами срДЛА [3]. По результатам симпозиума впервые приняты диагностические критерии ЛАГ: срДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст. в покое и $\geq$ 30 мм рт. ст. при физической нагрузке, уровень ДЗЛА $\leq$ 15 мм рт. ст. Данные критерии были указаны и в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ в 2007 г. [6].

В 2008 г. на IV Всемирном симпозиуме по ЛГ были предложены новые диагностические критерии ЛАГ: диагноз устанавливается при срДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст. в покое при нормальном уровне ДЗЛА $\leq$ 15 мм рт. ст. Экспертами обсуждалось, при каком уровне срДЛА следует устанавливать диагноз ЛГ ($\geq$ 25 мм рт. ст. или $>$ 20 мм рт. ст. в покое), и следует ли ввести термин «пограничная ЛГ» для пациентов со срДЛА между 21 и 24 мм рт. ст. Но в связи с отсутствием данных о прогностических и терапевтических последствиях, от введения термина «пограничная ЛГ» решено воздержаться [6,7].

На V Всемирном симпозиуме по проблеме ЛГ в 2013 г. авторы вновь высказывали предположение о том, что срДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст. не учитывает всех пациентов с повышенным уровнем давления в легочной артерии. Однако из-за опасений по поводу гипердиагностики ЛГ и отсутствия убедительных доказательств худшего прогноза у пациентов со срДЛА = 21–24 мм рт. ст., эксперты отказались от изменения определения диагноза ЛГ. Однако исследователями было показано, что для точной клинической характеристики ЛГ кроме значения срДЛА важно учитывать ЛСС.

В 2018 г. состоялся VI Всемирный симпозиум по проблеме ЛГ, где были предложены серьезные изменения в гемодинамических определениях и классификации различных типов ЛГ, генетике и стратификации риска. Экспертами предложено изменить диагностические критерии ЛАГ в виде снижения величины срДЛА с $\geq$ 25 мм рт. ст. до $>$ 20 мм рт. ст., измеренного при КПОС. Кроме того, были рассмотрены диагностические возможности эхокардиографии (ЭхоКГ), обсуждены признаки эхокардиографической вероятности ЛГ, предложены критерии ЛГ при физической нагрузке [8].

Новые диапазоны нормальных значений для ключевых параметров гемодинамики при катетеризации правых отделов сердца

Среднее давление в легочной артерии в норме

В 2009 г. была опубликована обзорная статья Kovacs G. et al., в которой проанализированы данные КПОС 1187 человек из 47 исследований в 13 странах. Был сделан вывод, что нормальное значение срДЛА в покое составляет $14,0 \pm 3,3$ мм рт. ст. и не превышает 20 мм рт. ст., причем это значение не зависит от пола и этнической принадлежности. Данное заключение привело к предположению, что диагностический критерий срДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст. учитывает не всех пациентов с аномальным повышением ДЛА [3,8,9].

Крупные регистры пациентов, оценивающие влияние повышенного уровня ДЛА на прогноз, ограничены когортами, соответствующими предыдущему определению ЛГ. После публикации материалов VI Всемирного симпозиума по проблеме ЛГ в нескольких исследованиях изучались количество «пропущенных» пациентов и их прогноз в предыдущих когортах.

В 2017 г. австрийская группа исследователей опубликовала исследование, в которую вошло 547 пациентов с необъяснимой одышкой и/или с риском ЛГ, перенесших КПОС. Пациенты были разделены на группы: пациенты с установленным диагнозом ЛГ (срДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст.) – 290 больных; пациенты с «пограничной ЛГ» (срДЛА 21–24 мм рт. ст.) – 64 человека; пациенты с «нормальным» уровнем срДЛА $\leq$ 20 мм рт. ст. – 193 человека, среди них 137 пациентов были определены как «ниже нормы» срДЛА $\leq$ 15 мм рт. ст. Среднее время наблюдения за этой когортой составило 45,9 месяца. Всего за время наблюдения умер 161 пациент (29%). При анализе обнаружена промежуточная выживаемость у пациентов с пограничными значениями срДЛА в покое, независимо от возраста и сопутствующих заболеваний, между пациентами с нормальным срДЛА и со срДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст. Кроме того, исследование продемонстрировало более неблагоприятный прогноз у пациентов со срДЛА в верхнем нормальном диапазоне (18–20 мм рт. ст.) по сравнению с пациентами со срДЛА в нижнем нормальном диапазоне [10].

В 2016 г. проведен ретроспективный анализ базы данных системы здравоохранения США, показавший клиническую значимость уровней срДЛА ниже 25 мм рт. ст. Исследование включало 21 727 пациентов, которым была проведена КПОС, и показало наибольшее увеличение смертности от всех причин в диапазоне срДЛА от 19 до 24 мм рт. ст. [11].

Эти выводы подтверждены в ретроспективном когортном исследовании 4343 пациентов Вандербильтского университета, которым была проведена КПОС. Пациенты разделены на группы со значениями срДЛА $\leq$ 18 мм рт. ст., срДЛА от 19 до 24 мм рт. ст. и срДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст. Распространенность ЛГ и «пограничной ЛГ» составила 62% и 18%, соответственно. 70 пациентам с «пограничной ЛГ» была проведена повторная КПОС (в среднем через 35 недель): у 43 (61%) развилась ЛГ, соответствующая критериям диагностики, со средним повышением срДЛА на 5 мм рт. ст., у 18 (26%) – осталась «пограничная ЛГ», а у 9 (13%) значение срДЛА было 18 мм рт. ст. или менее. Таким образом, «пограничная ЛГ» была независимо связана с дальнейшим прогрессированием и повышенной смертностью по сравнению с контрольными пациентами [12].

ЛАГ является частым осложнением и одной из ведущих причин смертности при системной склеродермии. В однокентровой ретроспективный анализ S. Jaafar et al. были включены пациенты, перенесшие КПОС в период с 2005 по 2019 г. У 137 пациентов (51%) из 268 изначально была диагностирована ЛГ различной этиологии (срДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст.), у 7 больных (5%) из 131 пациента, которые ранее не соответствовали критериям ЛГ, была ретроспективно диагностирована ЛГ (срДЛА $>$ 20 мм рт. ст.) [8,13]. Доказательства прогрессирования легочной гемодинамики от срДЛА на исходном уровне 21–24 мм рт. ст. до срДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст. были изучены еще в двух исследованиях у больных системной склеродермией со сниженным газообменом. В исследовании Coghlan JG et al. пациенты с системной склеродермией были клинически оценены в начале иссле-

дования и через 3 года, включая КПОС. Из 71 пациента со срДЛА < 25 мм рт. ст. в начале исследования у 18 пациентов (25,3%) через 3 года развилась ЛГ, а у 5 пациентов (7%) развилась ЛАГ [14]. В исследовании Valerio CJ у 23 пациентов из 76 развилась ЛАГ в течение 3 лет [15].

Давление заклинивания легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление при катетеризации правых отделов сердца

Важно подчеркнуть, что каким бы ни было пороговое значение срДЛА, для определения патологического процесса и характеристики клинического состояния его нельзя использовать без учета ДЗЛА и ЛСС.

Уровень ДЗЛА является критерием дифференциальной диагностики между пре- и посткапиллярной ЛГ, отражает давление в посткапиллярном легочном русле, давление в левом предсердии и конечное диастолическое давление левого желудочка. Хотя нормальным уровнем ДЗЛА считается 6-12 мм рт. ст., в современных рекомендациях по ЛГ для диагностики посткапиллярной ЛГ пороговой величиной ДЗЛА принят уровень > 15 мм рт. ст., а во всех рандомизированных клинических исследованиях по изучению ЛАГ использовался уровень ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. В систематическом обзоре литературы Kovacs et al. [9] сделаны выводы, что ДЗЛА в покое не зависит от возраста и значения 9 ± 2 мм рт. ст. обнаруживаются у пациентов в возрасте от 24 до 70 лет. В исследовании A. Prasad et al. [16] сравнили гемодинамику у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и без сердечной недостаточности. Авторы показали, что ДЗЛА в норме немного увеличивается с возрастом, но не превышает 15 мм рт. ст., причем уровни ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. не исключали наличие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Поэтому при дифференциальной диагностике между пре- и посткапиллярной ЛГ нужно помнить, что порог 15 мм рт. ст. является произвольным и важно учитывать все данные обследования пациента [1,2].

ЛСС при КПОС является расчетным показателем и определяется по формуле отношения разности срДЛА и ДЗЛА к сердечному выбросу (СВ): $LCC = (срДЛА - ДЗЛА) / СВ$. Уровень ЛСС отражает выраженность поражения артериальной части малого круга кровообращения, необходим для верификации диагноза ЛАГ и является предиктором высокой смертности у больных ЛАГ [2].

По результатам III Всемирного симпозиума по проблеме ЛГ в 2003 г., прекапиллярная ЛГ определялась сочетанием уровней срДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. и ЛСС ≥ 3 ед. Вуда. Уровень ЛСС = 3 ед. Вуда выбран произвольно и свидетельствовал о наличии выраженной ЛГ и о плохом прогнозе [3]. Согласно анализу Kovacs et al. [9], нормальный уровень ЛСС в покое в некоторой степени зависит от возраста, но ЛСС > 2 ед. Вуда можно считать повышенным во всех возрастных группах. В последних рекомендациях пороговые значения для величины ЛСС снижены до 2 ед. Вуда [1].

Диагностические критерии при трансторакальной эхокардиографии остались прежними

Трансторакальная ЭхоКГ в настоящее время остается единственным наиболее ценным неинвазивным методом

для скрининга больных с подозрением на ЛГ и в группах риска, для оценки изменений гемодинамических параметров и прогноза у пациентов с уже диагностированной ЛГ, для описания морфологии и функции камер и клапанов сердца, выявления врожденных пороков сердца [1,2].

Наиболее важным параметром неинвазивной диагностики ЛГ являются пиковая скорость потока трикуспидальной регургитации (V_{tr}) и ее производные (пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (ПсГДтк) и расчетная величина систолического ДЛА (рсДЛА)).

Расчет систолического ДЛА с помощью ЭхоКГ основывается на определении V_{tr} и использовании упрощенного уравнения Бернулли в сочетании с оценкой давления в правом предсердии (ПП) (при отсутствии обструкции выносящего тракта ПЖ). Систолический градиент давления между ПЖ и ПП – это пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (ПсГДтк), который рассчитывается по упрощенному уравнению Бернулли: $ПсГДтк = 4 \times V_{tr}^2$. Давление в ПП (Дпп) рассчитывается измерением диаметра нижней полой вены (НПВ) в зависимости от фаз дыхания: диаметр НПВ < 2,1 см и ее спадение на форсированном вдохе > 50% говорят о нормальном Дпп, равном 3 мм рт. ст. (в пределах 0-5 мм рт. ст.), диаметр НПВ > 2,1 см и спадение на форсированном вдохе < 50% или < 20% при спокойном вдохе свидетельствуют о высоком Дпп, равном 15 мм рт. ст. (в пределах 10-20 мм рт. ст.). Если диаметр НПВ и ее спадение на вдохе не соответствуют данным интервалам, используется промежуточное значение, равное 8 мм рт. ст. (в пределах 5-10 мм рт. ст.). При отсутствии обструкции на путях оттока крови из ПЖ (сужения выносящего тракта ПЖ, легочного стеноза) систолическое давление в ПЖ считается условно равным систолическому ДЛА. В этом случае формула для расчета систолического ДЛА следующая: $рсДЛА = ПсГДтк + Дпп$, при этом Дпп определяют с учетом диаметра НПВ и ее коллабирования на вдохе [2].

В 1998 г. на II Всемирном симпозиуме по ЛГ определены критерии мягкой ЛГ при скорости трикуспидальной регургитации 2,8-3,4 м/с, что соответствует величине градиента на трикуспидальном клапане 31-46 мм рт. ст. и величине систолического ДЛА 36-51 мм рт. ст. при расчете на основании фиксированного значения Дпп 5 мм рт. ст. Однако по результатам ряда исследований была выявлена вероятность ложноположительного диагноза при таких подсчетах. Например, в исследовании ItinerAIR проводился ЭхоКГ-скрининг у 559 больных системной склеродермией; 33 больным со скоростью трикуспидальной регургитации > 3 м/с или 2,5–м/с при наличии одышки выполнялась КПОС; в 45% случаев ЭхоКГ давала ложноположительный результат. В самом крупном регистре по диагностике и лечению ЛГ REVEAL в 20-52% случаев имело место несоответствие между значениями ДЛА, измеренными при КПОС и ЭхоКГ [6]. В анализе исследований, проводившихся до 2011 г., в которых сравнивали результаты измерения систолического ДЛА при ЭхоКГ и при КПОС, выявлена высокая корреляция показателей, но различия между методами были меньше у пациентов с патологией левых отделов сердца, но больше при заболеваниях правых отделов сердца [17]. В связи с чем рекомендовано определять ЭхоКГ-вероятность ЛГ, понятие которой помимо оценки V_{tr} включает ряд дополнительных признаков. Пиковая скорость потока трикуспидальной ре-

гургитации $< 2,8$ м/с (ПсГДтк ≤ 31 мм рт. ст.) свидетельствует об отсутствии ЛГ, тогда как скорость $> 3,4$ м/с (ПсГДтк > 46 мм рт. ст.) соответствует высокой вероятности ЛГ, а при значениях в интервале $2,8-3,4$ м/с (ПсГДтк = $31-46$ мм рт. ст.) необходима оценка дополнительных ЭхоКГ-признаков ЛГ со стороны желудочков сердца, легочной артерии, НПВ и ПП. К дополнительным ЭхоКГ-признакам ЛГ относят: соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ на уровне базальных сегментов $> 1,0$; уплощение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности ЛЖ $> 1,1$ в систолу и/или диастолу); отношение TAPSE/рСДЛА $< 0,55$ мм/мм рт. ст. (TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана); время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ < 105 мс и/или среднесистолическая выемка (зазубрина); скорость потока регургитации на легочном клапане в начале диастолы $> 2,2$ м/с; диаметр легочного ствола больше диаметра корня аорты и > 25 мм; диаметр НПВ > 21 мм в сочетании с уменьшением спадения на вдохе ($< 50\%$ при форсированном вдохе или $< 20\%$ при спокойном вдохе); площадь ПП > 18 см² [1].

Несколько крупных исследований подтвердили хорошую корреляцию между рСДЛА при ЭхоКГ и срДЛА при КПОС и установили, что в норме рСДЛА < 36 мм рт. ст. [1]. Например, в одноцентровом исследовании [18] на когорте 1695 пациентов (72% из них были с различными формами ЛГ) определена пороговая величина рСДЛА = 36 мм рт. ст., которая соответствовала срДЛА = 25 мм рт. ст. по данным КПОС (чувствительность – 87%; специфичность – 79%; прогностическая ценность положительного (91%) и отрицательного (70%) результатов; диагностическая точность – 85% для выявления ЛГ). По данным метаанализа 27 исследований [19], в которых проводилось сравнение рСДЛА и срДЛА по данным КПОС, общие чувствительность и специфичность доплер-ЭхоКГ в диагностике ЛГ составили 85% и 74%, соответственно, а в случае пороговой величины рСДЛА ≥ 35 мм рт. ст. (в субанализ вошло 4 из 27 исследований) чувствительность возросла до 92%, а специфичность составила 65%.

На VI Всемирном симпозиуме по проблеме ЛГ эксперты не рекомендовали снижать порог ПсГДтк (который равен 31 мм рт. ст.), измеренный при ЭхоКГ, для последующего инвазивного подтверждения ЛГ.

Так, в ретроспективном анализе, проведенном Gall H Ya et al., оценивалась диагностическая ценность снижения существующего расчетного порога ПсГДтк ниже 31 мм рт. ст. при ЭхоКГ-скрининге в соответствии с новым гемодинамическим определением ЛГ. В исследование было включено 1572 пациента с подозрением на ЛГ, которым с 2008 по 2018 гг. проводились ЭхоКГ и КПОС. По новому определению ЛГ выявлена у 80% пациентов, из них у 211 срДЛА, измеренное при КПОС, больше 20 мм рт. ст., но меньше 25 мм рт. ст. При снижении порогового значения ПсГДтк для скрининга вновь выявленной ЛГ ниже 31 мм рт. ст. наблюдалась чрезвычайно низкая специфичность, небольшое повышение чувствительности без существенного снижения точности, причем самая высокая точность (85%) была достигнута при ПсГДтк = 31 мм рт. ст. Кроме того, в этой работе подтверждена клиническая ценность дополнительных ЭхоКГ-параметров сократительной функции миокарда ПЖ по сравнению с единственным параметром ПсГДтк для скрининга ЛГ с учетом нового гемодинамического определения [20].

Нагрузочные тесты для выявления легочной гипертензии

До 2008 г. в определении ЛГ указывался не только уровень срДЛА в покое ≥ 25 мм рт. ст., но и срДЛА при физической нагрузке ≥ 30 мм рт. ст. Недостатком данного определения было отсутствие стандартизации в зависимости от возраста, вида нагрузки, позы при выполнении физического упражнения и других факторов. В связи с этим по результатам IV Всемирного симпозиума по ЛГ от диагностического признака ДЛА при нагрузке было решено отказаться. В настоящее время существует несколько исследований, в которых обсуждаются нормы и способы определения ЛГ при физической нагрузке [7].

Диагноз ЛГ чаще всего устанавливают на фазе появления клинических признаков и симптомов, когда уже развивается существенное поражение легочных сосудов и правожелудочковая недостаточность, что является причиной быстрого развития неблагоприятных исходов у пациентов с ЛГ. Поэтому при обследовании пациентов из группы риска без симптомов и пациентов с необъяснимой одышкой при наличии нормальных гемодинамических показателей в покое для ранней диагностики важно выявлять ЛГ при физической нагрузке.

Остаются нерешенными вопросы выбора оптимального инструментального метода в различных группах пациентов и диагностических критериев ЛГ при физической нагрузке. КПОС является золотым стандартом для оценки легочной гемодинамики в покое и при физической нагрузке [21].

В настоящее время не известно, прогрессирует ли в последующем ЛГ при физической нагрузке до ЛГ в состоянии покоя, и остается спорным вопрос, следует ли начинать ее лечение ЛАГ-специфическими препаратами [22].

Катетеризация правых отделов сердца с физической нагрузкой

Данные нескольких исследований свидетельствуют о том, что прекапиллярная ЛГ при физической нагрузке во время КПОС связана с симптомами, влияет на толерантность к физической нагрузке, определяет клинические исходы, может прогрессировать до ЛГ в покое и отражает возможность более раннего начала терапии.

В исследовании 2008 г. Tolle JJ et al. впервые полностью охарактеризовали ЛГ при физической нагрузке с помощью прямых измерений центральной гемодинамики в покое и во время максимальной сердечно-легочной нагрузочной пробы у пациентов с одышкой или усталостью неясной этиологии. Авторы продемонстрировали, что характер ответа на физическую нагрузку при ЛГ при физической нагрузке занимает промежуточное положение между реакциями здоровых людей и пациентов с ЛГ в покое: уровни срДЛА и ЛСС при физической нагрузке были самыми высокими у пациентов с ЛАГ в покое и самыми низкими у здоровых людей [22].

Stamm A et al. показали, что пациенты с системной склеродермией, у которых была выявлена ЛГ при физической нагрузке, имели худшую выживаемость и показатели гемодинамики при нагрузочном тестировании по сравнению с пациентами с системной склеродермией без ЛГ, причем снижение выживаемости было сходным с пациентами с системной склеродермией и ЛГ в покое, а показатели ге-

модинамики при физической нагрузке – промежуточными между пациентами с ЛГ в покое и пациентами без таковой [23].

Herve P. et al. на основе ретроспективного анализа здоровых людей и пациентов со срДЛА в состоянии покоя ≤ 20 мм рт. ст., но страдающими легочными сосудистыми или сердечными заболеваниями, предложили диагностические критерии ЛГ при физической нагрузке: срДЛА > 30 мм рт. ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда во время максимальной нагрузки. Данное определение давало высокие чувствительность 0,93 и специфичность 1,0 для отличия между пациентами с нормальными показателями срДЛА и ЛСС в покое, но с легочно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, и здоровыми людьми, у которых развивались высокие значения срДЛА при чрезмерных уровнях физической нагрузки [21,24].

В анализе Kovacs G. et al. подтверждается, что использование комбинированных критериев ЛГ при физической нагрузке снижает количество ложноположительных случаев у здоровых людей с 13,7% до 2,5% по сравнению с историческим определением, когда учитывалось только повышение срДЛА > 30 мм рт. ст. при нагрузке [25].

В исследовании Lau EMT et al. был задан вопрос, связано ли срДЛА, равное 21-24 мм рт. ст. в покое, с развитием ЛГ при физической нагрузке. В исследование было включено 290 пациентов с факторами риска легочно-сосудистых заболеваний (63,4%) или заболеваний левых отделов сердца (43,8%) со срДЛА в покое < 25 мм рт. ст. и ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. По результатам исследования ЛГ при физической нагрузке наблюдалась у 74 пациентов (86,0%) из 86 по сравнению с 96 пациентами (47,1%) из 204 в группах срДЛА = 21-24 мм рт. ст. и срДЛА < 21 мм рт. ст., соответственно [26].

В качестве альтернативных способов оценки легочной гемодинамики при физической нагрузке было предложено использование многоточечного или двухточечного измерения наклонной зависимости срДЛА к сердечному выбросу (срДЛА/СВ) в состоянии покоя и при физической нагрузке. Физическая нагрузка усиливает легочное кровообращение за счет увеличения СВ и среднего давления в левом предсердии, что в свою очередь приводит к увеличению срДЛА и определяется уравнением ЛСС = (срДЛА – ДЗЛА)/СВ. Для определения ЛГ при физической нагрузке было предложено использовать наклон зависимости срДЛА/СВ > 3 ед. Вуда.

В 2016 г. Godinas L et al. при сравнении трех описанных методов обнаружили высокую диагностическую точность для всех трех подходов по сравнению с простым определением срДЛА для диагностики ЛГ при физической нагрузке [21].

В систематическом обзоре литературы, включающем 45 исследований, Zeder K et al. оценили методы определения ЛГ при физической нагрузке во время КПОС. Наклон срДЛА/СВ, ДЗЛА/СВ и пиковый сердечный индекс обеспечили наиболее устойчивые прогностические гемодинамические параметры во время нагрузки. Увеличение наклона срДЛА/СВ во время физической нагрузки показало связь с худшей выживаемостью и сердечно-сосудистыми событиями. Подтвердилось прогностически значимое пороговое значение наклона срДЛА/СВ > 3 ед. Вуда и наклона ДЗЛА/СВ > 2 ед. Вуда. Причем значение наклона ДЗЛА/СВ > 2 ед. Вуда полезно при дифференциальной диагностике пре- и посткапиллярной ЛГ во время физической нагрузки. Верхние пределы нормы сильно зависели от возраста, у здоро-

вых людей в возрасте 30-70 лет норма наклона срДЛА/СВ колебалась от 1,6 до 3,3 ед. Вуда, а для наклона ДЗЛА/СВ – от 0,6 до 1,8 ед. Вуда [27].

КПОС при физической нагрузке имеет ограничения в виде колебаний внутригрудного давления на фоне дыхательных движений и наличием артефактов движения, однако остается наилучшим методом оценки легочной гемодинамики в покое и при нагрузке, поэтому требует дальнейшего изучения [21].

Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой

Достоинством стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, как и трансторакального ЭхоКГ, является его неинвазивный характер. Большинство первых исследований ЛГ при физической нагрузке были проведены при помощи стресс-ЭхоКГ. Несмотря на достоверные результаты при ЭхоКГ в покое, стресс-ЭхоКГ ограничено невозможностью прямого измерения срДЛА и ЛСС при нагрузке, точность оценки расчетных ЭхоКГ-параметров при физической нагрузке требует проведения дальнейших исследований [22].

Проба с водной нагрузкой при катетеризации правых отделов сердца

Проба с водной нагрузкой при КПОС может быть полезной при обследовании пациентов с признаками прекапиллярной ЛГ (ДЗЛА < 15 мм рт. ст.) и с подозрением на наличие диастолической дисфункции левых отделов сердца [1,2,7]. При изучении влияния введения физиологического раствора на величину конечно-диастолического давления в левом желудочке у здоровых людей было выявлено, что введение 1 литра физиологического раствора в течение 6-8 минут повышало ДЗЛА максимум на 3 мм рт. ст., но не более чем до 11 мм рт. ст. Напротив, у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка введение 500 мл физиологического раствора в течение 5 минут показало увеличение ДЗЛА > 15 мм рт. ст. [7].

У пациентов с заболеваниями левых отделов сердца ДЗЛА может снижаться < 15 мм рт. ст. путем снижения постнагрузки и на фоне приема диуретиков. Проба с водной нагрузкой в виде быстрого введения (5-10 минут) 500 мл физиологического раствора с повторным измерением ДЗЛА у таких пациентов вызывает повышение ДЗЛА > 18 мм рт. ст. Однако применение такого подхода должно быть рассмотрено в индивидуальном порядке в отдельных случаях, так как в настоящее время не подтверждена его безопасность и диагностическая ценность [1].

Заключение

Несмотря на достижения современных стратегий ЛАГ-специфической терапии, ЛАГ остается неизлечимым заболеванием, сопряженным с ранней инвалидизацией и смертностью. Болезнь чаще всего длительное время клинически не проявляется до развития существенного поражения легочных сосудов либо не диагностируется в связи с неспецифическими проявлениями. Ранняя диагностика и начало лечения до развития терминальной стадии заболевания приведет к улучшению качества жизни пациентов с ЛГ и увеличению ее продолжительности.

Утвержденные новые диагностические критерии (срДЛА > 20 мм рт. ст. и ЛСС > 2 ед. Вуда, измеренные при КПОС в покое) приведут к более раннему выявлению ЛАГ

и выбору оптимальной тактики лечения. Рациональные алгоритмы скрининга продолжают разрабатываться в текущих исследованиях.

В настоящее время эффективность и безопасность ЛАГ-специфической терапии доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых критериями включения являлись предыдущие рекомендованные диагностические пороги (срДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда). В связи с этим, ЛАГ-специфическая терапия в настоящее время назначается пациентам со срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. и ЛСС ≥ 3 ед. Вуда. В соответствии с современными рекомендациями для пациентов со срДЛА = 21–24 мм рт. ст. и ЛСС = 2,1–2,9 ед. Вуда рекомендовано динамическое наблюдение, проведение ЭхоКГ и теста шестиминутной ходьбы, в индивидуальном порядке – проведение КПОС. Необходимы проспективные исследования для решения вопроса о целесообразности и объеме назначения лечения в соответствии с новыми диагностическими критериями.

Основным и широко используемым методом скрининга ЛАГ в современной клинической практике является трансторакальная ЭхоКГ. Несмотря на измененное пороговое значение срДЛА при КПОС для диагностики ЛАГ, диагностические уровни срДЛА и скорости трикуспидальной регургитации при ЭхоКГ остаются прежними, но необходимо учитывать дополнительные ЭхоКГ-признаки ЛГ.

Перспективным направлением в ранней диагностике и определении прогноза является оценка легочной гемодинамики во время физической нагрузки в дополнение к исследованиям в покое. В настоящее время нет общепринятых диагностических критериев ЛГ при физической нагрузке, в отдельных исследованиях предложены в качестве пороговых значений повышение срДЛА > 30 мм рт. ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда во время нагрузки. КПОС является золотым стандартом для оценки легочной гемодинамики в покое, поэтому проведение КПОС с физической нагрузкой для выявления легочно-сосудистого заболевания остается в поле научного интереса.

Список литературы

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper 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):3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Чазова И.Е. и Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Практика, 2015.с.928. [Chazova I.E. and Martynuk T.V. Pulmonary hypertension. M.: Practice, 2015.p.928. (in Russ.)]. ISBN 978-5-89816-138-5
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
- Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, Gressin V, Guillemin L, Clerson P, Simonneau G, Hachulla E. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3522–30. <https://doi.org/10.1002/art.30541>
- Lau EM, Humbert M, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Mar;12(3):143–55. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.191>
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия: на пути от рациональной диагностики к выбору эффективной лекарственной терапии. Системные гипертензии. 2013;10(2):57–69. [Chazova I.E., Martynuk T.V. Pulmonary arterial hypertension: on the way from rational diagnosis to the choice of effective drug therapy. *Systemic Hypertension*. 2013;10(2):57–69. (in Russ.)].
- Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42–50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>
- Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF, de Jesus Perez VA. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium. *Pulm Ther*. 2020 Jun;6(1):9–22. <https://doi.org/10.1007/s41030-019-00105-5>
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009 Oct;34(4):888–94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
- Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, Olschewski H. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Feb 15;197(4):509–516. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-12150C>
- Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, Joynt KE, Kass DJ, Stephens T, Stanislawski MA, Swenson ER, Goldstein RH, Leopold JA, Zamanian RT, Elwing JM, Plomondon ME, Grunwald GK, Barón AE, Rumsfeld JS, Choudhary G. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation*. 2016 Mar 29;133(13):1240–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207>
- Assad TR, Maron BA, Robbins IM, Xu M, Huang S, Harrell FE, Farber-Eger EH, Wells QS, Choudhary G, Hemnes AR, Brittain EL. Prognostic Effect and Longitudinal Hemodynamic Assessment of Borderline Pulmonary Hypertension. *JAMA Cardiol*. 2017 Dec 1;2(12):1361–1368. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.3882>
- Jaafar S, Visovatti S, Young A, Huang S, Cronin P, Vummidi D, McLaughlin V, Khanna D. Impact of the revised haemodynamic definition on the diagnosis of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J*. 2019 Aug 22;54(2):1900586. <https://doi.org/10.1183/13993003.00586-2019>
- Coghlan JG, Wolf M, Distler O, Denton CP, Doelberg M, Harutyunova S, Marra AM, Benjamin N, Fischer C, Grünig E. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J*. 2018 Apr 4;51(4):1701197. <https://doi.org/10.1183/13993003.01197-2017>
- Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013 Apr;65(4):1074–84. <https://doi.org/10.1002/art.37838>
- Prasad A, Hastings JL, Shibata S, Popovic ZB, Arab-Zadeh A, Bhella PS, Okazaki K, Fu Q, Berk M, Palmer D, Greenberg NL, Garcia MJ, Thomas JD, Levine BD. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010 Sep;3(5):617–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867044>
- Finkelhor RS, Lewis SA, Pillai D. Limitations and strengths of doppler/echo pulmonary artery systolic pressure-right heart catheterization correlations: a systematic literature review. *Echocardiography*. 2015 Jan;32(1):10–8. <https://doi.org/10.1111/echo.12594>
- Greiner S, Jud A, Aurich M, Hess A, Hilbel T, Hardt S, Katus HA, Mereles D. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc*. 2014 Aug 21;3(4):e001103. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001103>
- Ni JR, Yan PJ, Liu SD, Hu Y, Yang KH, Song B, Lei JQ. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Dec 22;9(12):e033084. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033084>
- Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, Sommer N, Grimminger F, Seeger W, Olsson KM, Hoeper MM, Richter MJ, Tello K, Ghofrani HA. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. *EClinicalMedicine*. 2021 Apr 5;34:100822. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100822>
- Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, Garcia G, Grünig E, Howard L, Humbert M, Lau E, Laveneziana P, Lewis GD, Naeije R, Peacock A, Rosenkranz S, Saggat R, Ulrich S, Vizza D, Vonk Noordegraaf A, Olschewski H. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J*. 2017 Nov 22;50(5):1700578. <https://doi.org/10.1183/13993003.00578-2017>
- Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008 Nov 18;118(21):2183–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.787101>
- Stamm A, Saxer S, Lichtblau M, Hasler ED, Jordan S, Huber LC, Bloch KE, Distler O, Ulrich S. Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J*. 2016 Dec;48(6):1658–1667. <https://doi.org/10.1183/13993003.00990-2016>
- Herve P, Lau EM, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, Lador F, Jais X, Parent F, Günther S, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):728–37. <https://doi.org/10.1183/09031936.00021915>
- Kovacs G, Avian A, Olschewski H. Proposed new definition of exercise pulmonary hypertension decreases false-positive cases. *Eur Respir J*. 2016 Apr;47(4):1270–3. <https://doi.org/10.1183/13993003.01394-2015>
- Lau EM, Godinas L, Sitbon O, Montani D, Savale L, Jais X, Lador F, Günther S, Celermajer DS, Simonneau G, Humbert M, Chemla D, Herve P. Resting pulmonary artery pressure of 21–24 mmHg predicts abnormal exercise haemodynamics. *Eur Respir J*. 2016 May;47(5):1436–44. <https://doi.org/10.1183/13993003.01684-2015>
- Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Allex G, Maron BA, Humbert M, Lewis GD, Berghold A, Olschewski H, Kovacs G. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review. *Eur Respir J*. 2022 Oct 13;60(4):2103181. <https://doi.org/10.1183/13993003.03181-2021>