



Andris Skride

**HEMODINAMISKO RĀDĪTĀJU  
NOVĒRTĒŠANA UN MIRSTĪBAS  
RISKA FAKTORU IDENTIFIKĀCIJA  
PACIENTIEM AR PULMONĀLU  
ARTERIĀLU UN HRONISKU  
TROMBEMBOLISKU PULMONĀLU  
HIPERTENSIJU**

Promocijas darba kopsavilkums  
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – internā medicīna

Rīga, 2018

Andris Skride

HEMODYNAMISKO RĀDĪTĀJU  
NOVĒRTĒŠANA UN MIRSTĪBAS  
RISKA FAKTORU IDENTIFIKĀCIJA  
PACIENTIEM AR PULMONĀLU  
ARTERIĀLU UN HRONISKU  
TROMBEMBOLISKU PULMONĀLU  
HIPERTENSIJU

Promocijas darba kopsavilkums  
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – internā medicīna

Rīga, 2018

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē.

Darba zinātniskie vadītājs:

*Dr. med.* profesors **Aivars Lejnīks**,  
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Darba zinātniskais konsultants:

*Dr. med.* profesors **Andrejs Ērglis**,  
Latvijas Universitāte

Oficiālie recenzenti:

*Dr. med.* asociētā profesore **Inguna Lubaua**,  
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

*Dr. med.* profesors **Dainis Krieviņš**,  
Latvijas Universitāte

*Dr. med.* profesore **Egle Ereminiene**,  
Lietuvas Medicīnas Universitāte

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2018. gada 21. maijā plkst. 15.00  
Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē  
Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:  
[www.rsu.lv](http://www.rsu.lv).

Promocijas padomes sekretārs:

*Dr. med.* profesors **Ģirts Briģis**

# SATURS

IEVADS .....	7
1. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES.....	10
1.1. Promocijas darba mērķis.....	10
1.2. Promocijas darba uzdevumi .....	10
1.3. Promocijas darba hipotēzes.....	10
2. MATERIĀLS UN METODEDES .....	12
2.1. Pētījuma dizains .....	12
2.2. Pacienti.....	12
2.3. Izmeklējumi .....	15
2.3.1. Sirds labo daļu katetrizācija .....	15
2.3.2. Sešu minūšu iešanas tests.....	16
2.4. Analogu pētījumu identifikācija.....	16
2.5. Datu statistiskā apstrāde.....	18
3. REZULTĀTI.....	20
3.1. Pētījumā iekļauto pacientu apakšgrupu sadalījums.....	20
3.2. PAH un HTEPH pacientu raksturojums diagnozes noteikšanas brīdī.....	21
3.2.1. Pacientu vecums.....	22
3.2.2. Pacientu svars.....	23
3.2.3. Pacientu dzimums .....	23
3.2.4. Pacientu funkcionālās klases raksturojums .....	24
3.2.5. Pacientu sadalījums pēc PH grupas un NYHA FK klases .....	24
3.3. PAH apakšgrupu raksturojums .....	25
3.3.1. Pacientu vecums.....	27
3.3.2. Dzimums .....	28
3.3.3. Ar iedzimtām sirdskaitēm asociētas PAH apakšgrupas raksturojums.....	28
3.4. Sirds katetrizācijas laikā noteikto hemodinamisko rādītāju novērtēšana ...	31

3.4.1. Spiediens sirds labajā priekškambarī.....	32
3.4.2. Vidējais plaušu artēriju spiediens .....	32
3.4.3. Pulmonālā (plaušu) vaskulārā rezistence .....	33
3.4.4. Citi hemodinamiskie rādītāji .....	34
3.5. Pacientu dzīvildze .....	34
3.6. Mirstības riska faktoru identifikācija.....	37
3.6.1. Neatkarīgu mirstības riska faktoru identifikācija.....	38
4. DISKUSIJA .....	40
SECINĀJUMI .....	50
IZMANTOTĀ LITERATŪRA .....	51
PUBLIKĀCIJAS UN TĒZES .....	54
Publikācijas par zinātnisko tēmu .....	54
Ziņojumi starptautiskos kongresos un konferencēs par darba tēmu .....	55
PATEICĪBAS.....	57

## DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ALAT	alanīnaminotransferāze
ANA	antinukleārās antivielas
ASAT	aspartātaminotransferāze
ASD	priekškambaru starpsienas defekts
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
att.	attēls
AVSD	priekškambaru–kambaru starpsienas defekts
BNP	B tipa nātrijurētiskais peptīds
CI	sirds minūtes indekss (angļu val. <i>Cardiac Index</i> )
CO	sirds minūtes tilpums (angļu val. <i>Cardiac Output</i> )
CTD	sistēmas saistaudu slimības (angļu val. <i>Connective Tissue Diseases</i> )
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
ENA	ekstraģētās nukleārās antivielas
ES	Eizenmengerā sindroms
FEV1	forsētās izelpas plūsma pirmajā sekundē
HIV	cilvēka imūndeficīta vīruss (angļu val. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	mirstības draudu attiecība (angļu val. <i>Hazard Ratio</i> )
HTEPH	hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija
IPAH	idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija
IQR	starpkvartiļu intervāls
LKSS	labā kambara sistoliskais spiediens
ĶMI	ķermeņa masas indekss (angļu val. <i>Body Mass Index</i> ).
MI	miljons iedzīvotāju
mPAP	vidējais plaušu artēriju spiediens (angļu val. <i>mean Pulmonary Arterial Pressure</i> )

NYHA	Ņujorkas sirds asociācija (angļu val. New York Heart Association)
NYHA FK	Ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase
PAH	pulmonāla arteriāla hipertensija
PAH-CHD	pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm
PAH-CTD	pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām
PCWP	plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens (angļu val. Pulmonary Capillary Wedge Pressure)
PDA	atvērta Botallo vads
PEA	pulmonālā endarterektomija
PH	pulmonāla hipertensija
PoPH	pulmonāla hipertensija saistībā ar portālo hipertensiju
PVO	Pasaules Veselības organizācija
PVR	pulmonālā vaskulārā rezistence
PSKUS	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
RAP	labā priekškambara spiediens (angļu val. Right Atrial Pressure)
SD	standartdeviācija
sk.	skatīt
TI	ticamības intervāls
TSH	tireotropais hormons
TTE	transtorakālā ehokardiogrāfija
VSD	kambaru starpsienas defekts
WU	Vuda vienības (angļu val. Wood units)
6MIT	6 minūšu iešanas tests

## IEVADS

Pulmonāla hipertensija (PH) tiek raksturota ar paaugstinātu spiedienu plaušu artērijās –  $\geq 25$  mmHg (Galiè et al., 2016). PH var izraisīt vai nu primāra spiediena paaugstināšanās tikai plaušu artēriju sistēmā – to dēvē par prekapilāru PH, vai arī sekundāri spiediena celšanās plaušu venozajā sistēmā vai plaušu kapilāros – to literatūrā dēvē par plaušu venozo hipertensiju vai postkapilāru PH.

Pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH) un hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija (HTEPH) ir nozoloģiskas PH grupas, kam ir raksturīga paaugstināta pulmonālā artēriju rezistence un pieaugošs asinsspiediens plaušu artērijās, kā rezultātā rodas sirds labā kambara pārslodze un mazspēja.

Abām nozoloģiskajām grupām ir raksturīga agrīna mirstība. PAH pacientu mirstība var sasniegt augstākus rādītājus nekā mirstība ar atsevišķām vēža formām, ieskaitot krūts un kolorektālo vēzi. Šo pacientu dzīvildze bez savlaicīgas patoģenētiskās terapijas vidēji veido 2,8 gadus (Yang et al., 2013; D'Alonzo et al., 1991; Montani et al., 2013).

PAH un HTEPH pieder pie retajām patoloģijām. PAH prevalence ir aptuveni 50 gadījumu uz 1 000 000 iedzīvotāju (Peacock et al., 2007). Atsevišķās kohortās tā ir izteikti augstāka: 0,5 % pacientu ar HIV infekciju (Sitbon et al., 2008), līdz 12 % pacientu ar sistēmas sklerodermiju vai citām sistēmiskām slimībām (Hachulla et al., 2005; Mukerjee et al., 2003). Savukārt HTEPH prevalence ir 38,4 gadījumi uz 1 000 000 (Delcroix et al., 2016b).

PAH pārsvarā skar pacientus darbības vecumā (vidējais vecums Čehijas reģistrā ir 51,9 gadi; Jansa et al., 2014).

Kopš pirmā medikamenta – epoprostenola – apstiprināšanas pulmonālās hipertensijas terapijā 1996. gadā PAH specifiskās terapijas iespējas ir ievērojami pieaugušas. Šobrīd ir pieejami 14 dažādi medikamenti PAH patoģenētiskai terapijai (Sofer et al., 2017).



Taču, par spīti paveiktajam, pastāv virkne neatrisinātu jautājumu. Tā kā šī ir reta slimība, laiks līdz pareizas diagnozes noteikšanai parasti ir ilgs. Pacienti nereti saskaras ar neprecīzām un novēlotām diagnozēm.

Lai veicinātu izpratni par iespējamajiem slimības patoģenētiskajiem cēloņiem un slimības gaitu, atvieglotu savlaicīgu un precīzu diagnostiku, kā arī izstrādātu efektīvākas ārstēšanas stratēģijas, ASV (Amerikas Savienotās valstis) tika dibināts īstermiņa un ilgtermiņa PAH ārstēšanas novērtējuma reģistrs REVEAL, kurš joprojām tiek uzturēts (McGoon et al., 2012). Pateicoties REVEAL reģistra datiem, tika noteikti galvenie faktori, kas pozitīvi ietekmē PAH pacientu dzīvildzi un dzīves kvalitāti (Farber et al., 2015). Līdzīgi REVEAL reģistram arī citās pasaules valstīs tika uzsākta nacionālo PAH pacientu reģistru uzturēšana. Rezultātā lielākam pacientu skaitam tika kavēta slimības progresēšana, uzlabota dzīves kvalitāte un samazināta mirstība (Farber et al., 2015; Barst et al., 2013).

Vērtējot situāciju Latvijā, ir jāsecina, ka sistemātiska pacientu apsekošana līdz 2007. gadam nav tikusi veikta. Darbā ir atspoguļots pirmais Latvijā veiktais plaušu hipertensijas pacientu pētījums, kura ietvaros laika posmā no 2007. gada līdz 2016. gadam tika apsekoti plaušu hipertensijas pacienti, diagnosticētas slimības grupas. Pētījumā ir apkopoti pacientu epidemioloģiskie, hemodinamiskie, dzīvildzes dati un veikta mirstības riska faktoru identifikācija PAH un HTEPH pacientiem.

Ārstējot pacientus ar plaušu hipertensiju, svarīgi būtu izmantot tādas mirstības riska izvērtēšanas kalkulatorus, kuru izveide ir balstīta uz zinātniski noteiktiem mirstības riska faktoriem. Identificēt palielinātas mirstības riska faktorus bija zinātniskā darba pamatmērķis. Arī šobrīd pasaulē notiek vairāki PH reģistros bāzēti pētījumi, kuros, apsekojot pacientus, tiek meklēti un identificēti jauni mirstības riska faktori.

Tā kā zelta standarta metode plaušu hipertensijas diagnostikā ir sirds labās daļas katetrizācija, par būtiskākajiem raksturlielumiem mirstības riska prognozēšanai tika izvēlēti šā izmeklējuma laikā iegūtie dati.

Identificējot augsta mirstības riska pacientus, viņiem ir jāpiemēro rūpīga uzraudzība, kombinēta terapija, IPAH gadījumā jāspēj nodrošināt plaušu transplantāciju, HTEPH gadījumā – pulmonālo endarterektomiju.

Autora personīgais ieguldījums – autors veicis sirds labo daļu katetrizācijas izmantojot darba metodikā aprakstīto procedūras gaitu, autors veicis pacientu klīnisko apsekošanu visa pētījuma gaitā, veicis 6 minūšu iešanas testu apsekošanas vizītēs, veicis statistikas aprēķinus, dzīvildzes aprēķinus.

# **1. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES**

## **1.1. Promocijas darba mērķis**

Identificēt mirstības riska faktorus pacientiem ar pulmonālu arteriālu un hronisku trombembolisku pulmonālu hipertensiju.

## **1.2. Promocijas darba uzdevumi**

1. Diagnosticēt pulmonālās hipertensijas grupu – pulmonālās arteriālās hipertensijas un hroniskās trombemboliskās pulmonālās hipertensijas pacientus un apkopot datus par abu nozoloģiju izplatību un saslimstību Latvijā.
2. Veikt sirds katetrizācijas laikā iegūto pacientu hemodinamiskos rādītāju analīzi un aprēķināt pacientu viena, trīs un piecu gadu dzīvildzes datus.
3. Analizēt pacientu sākotnējo hemodinamisko, funkcionālo un demogrāfisko parametru ietekmi uz PAH un HTEPH pacientu mirstību.
4. Uzsākt plaušu hipertensijas reģistra izveidi un salīdzināt iegūtos datus ar citu valstu rādītājiem.

## **1.3. Promocijas darba hipotēzes**

1. Pacientu dzīvildzi ietekmē sirds katetrizācijas laikā noteiktie hemodinamiskie rādītāji: spiediens labajā priekškambarī, pulmonālā

vaskulārā rezistence, sirds minūtes indekss, kā arī dzimums, vecums, funkcionālā kapacitāte diagnozes brīdī.

2. Mirstības rādītāji dažādās PAH apakšgrupās ir atšķirīgi, augstākie – pacientiem ar idiopātisku PAH un PAH saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām.

## **2. MATERIĀLS UN METODEDES**

### **2.1. Pētījuma dizains**

Prospektīvs, viena centra novērojuma pētījums par pulmonālās arteriālās hipertensijas (Pasaules Veselības organizācijas (PVO) PH 1. grupa) un hroniskas trombemboliskas pulmonālas hipertensijas (PVO PH 4. grupa) pacientu klīnisko manifestāciju, hemodinamiskajiem rādītājiem un dzīvildzes rādītājiem.

Tā kā Latvijā pieaugušajiem pacientiem sirds labo daļu katetrizācija un PH diagnozes apstiprināšana tiek veikta tikai PSKUS (Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca), šo pētījumu var uzskatīt par nacionāla līmeņa pētījumu.

Pētījuma dizainā ir paredzēta ilgstoša un regulāra pacientu novērošana un datu uzkrāšana; to analīze un tālāka izmantošana PAH un HTEPH mirstības riska faktoru izvērtēšanai.

Pētījums veikts ar Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Attīstības biedrības klīniskās izpētes ētikas komisijas atļauju.

### **2.2. Pacienti**

Laika periodā no 2007. gada 1. septembra līdz 2016. gada 31. decembrim PSKUS tika konsultēti un izvērtēti tādi 1239 pacienti ar aizdomām par pulmonālu hipertensiju, kurus pēc ehokardiogrāfijas rezultātiem atlases kārtībā uz pulmonālās hipertensijas kabinetu nosūtīja ar ģimenes ārsta, pulmonologa, kardiologa, reimatologa, ehokardiogrāfijas speciālista vai internista nosūtījumu.

Galvenie kritēriji pacientu nosūtīšanai uz konsultāciju pie PH speciālista bija atbilstīga klīniskā aina un vismaz viens no četriem šādiem PH ehokardiogrāfijas kritērijiem, kas ir definēti Eiropas Kardiologu biedrības

pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanas 2004. gada vadlīnijās (Galie et al., 2004):

- 1) labā kambara sistoliskais spiediens (LKSS) ir augstāks par 45 mmHg;
- 2) trikuspidālās regurgitācijas ātrums ir lielāks par 3,4 m/s;
- 3) labā kambara, priekškambara dilatācija;
- 4) kambaru starpsienas paradoksālas kustības labā kambara pārslodzes dēļ.

Turklāt pacientiem bija saglabāta kreisā kambara izsviedes frakcija ( $> 50\%$ ) un nebija nozīmīgas aortālas vai mitrālās nepietiekamības vai stenozes, kā arī plaušu funkcionālās diagnostikas testos (spirogrāfija un (vai) bronhodilatācijas tests)  $FEV1 > 70\%$ .

Veicot 1239 pacientu apskati un konsultēšanu, 683 pacienti atbilda iepriekšminētajiem kritērijiem, un viņiem tika veikta sirds katetrizācija diagnozes precizēšanai. Veicot šo procedūru, pulmonālā hipertensija tika apstiprināta 503 pacientiem. Šiem 503 pacientiem tika veikti nākamie izmeklējumi saskaņā ar Eiropas Kardiologu biedrības pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanas 2004. gada vadlīnijās (Galie et al., 2004) aprakstīto izmeklējumu shēmu, lai noteiktu pulmonālās hipertensijas PVO klīnisko grupu (PVO PH 1.–5. grupa). Visi 503 pacienti, kuriem noteica PH grupu, tika iekļauti PH reģistrā atbilstīgi diagnozes grupai.

Pētījumā tika iekļauti tikai tie PVO PH 1. un 4. grupas pacienti, kuri atbilda pacientu iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem.

**Pacientu iekļaušanas kritēriji** (pacientiem jāatbilst visiem tālākminētajiem kritērijiem):

- pacientu vecums  $\geq 18$  gadiem;
- pacienti, kuri ir parakstījuši informētās piekrišanas formu;

- pacienti ar verificētu pulmonālo arteriālo hipertensiju (PVO PH 1. grupa) vai hronisku trombombolisku plaušu hipertensiju (PVO PH 4. grupa);
- pacienti ar šādiem hemodinamiskajiem rādītājiem pēc sirds labo daļu katetrizācijas:
  - vidējais plaušu artēriju spiediens  $\geq 25$  mmHg miera stāvoklī;
  - plaušu kapilāru iekļīšanās spiediens  $\leq 15$  mmHg;
  - pulmonālā vaskulārā rezistence  $\geq 3$  Vuda vienības;
- PAH vai HTEPH funkcionālā klase pēc NYHA FK (Ņujorkas sirds asociācija funkcionālā klase) I līdz NYHA FK IV;
- pacienti ar FEV1 > 70 %.

#### **Pacientu izslēgšanas kritēriji:**

- pacienti ar verificētu pulmonālas hipertensijas klīnisko otro, trešo vai piekto PH grupu (PVO PH 2., 3. vai 5. grupa);
- sirds labo daļu katetrizācijas laikā nav atbilstīgo hemodinamikas iekļaušanas kritēriju;
- nozīmīga kreisās puses vārstuļu saslimšana ( $\geq 2$ . pakāpes mitrālā vai aortālā regurgitācija, vidējas un smagas pakāpes aortāla vai mitrāla stenoze).

Kopumā 174 pacienti atbilda pētījuma iekļaušanas kritērijiem: viņiem tika apstiprināta pulmonāla arteriāla hipertensija (PVO PH 1. grupa) vai hroniska trombomboliska pulmonāla hipertensija (PVO PH 4. grupa), un viņi tika iekļauti pētījumā.

Pulmonālās hipertensijas kabinetā pētījumā iekļautajiem 174 pacientiem tika ievākta anamnēze, veikta fizikālā izmeklēšana un vairāki izmeklējumi, ja attiecīgie izmeklējumu dati nebija iegūti iepriekš:

- asinsaina (eritrocītu skaits, hemoglobīna līmenis, trombocītu skaits, leukocītu skaits);
- asins bioķīmiskās analīzes (ALAT, ASAT, kreatinīns, TSH, bilirubīns);

- imūnķīmiskās analīzes (ANA, ENA, dubultspirāļu DNS);
- nātrijurētiskais peptīds;
- plaušu funkcionālās diagnostikas testi (spirogrāfija un (vai) bronhodilatācijas tests);
- elektrokardiogramma;
- ultrasonogrāfija vēdera dobuma orgāniem;
- datortomogrāfija plaušu artērijām ar kontrastvielu (visiem pacientiem tika veikta PSKUS, lai nodrošinātu standartizētu pieeju);
- 6 minūšu iešanas tests (visiem pacientiem tika veikts PSKUS);
- sirds labo daļu katetrizācija (visiem pacientiem tika veikta PSKUS).

## **2.3. Izmeklējumi**

Pulmonālās hipertensijas diagnozes apstiprināšanai pacientiem veic izmeklējumus atbilstīgi Eiropas Kardiologu biedrības 2004. gadā publicētajam diagnostiskajam algoritmam.

Zelta standarts PH diagnozes apstiprināšanai ir sirds labo daļu katetrizācija, kuras gaita ir aprakstīta apakšnodaļā. Papildus sirds labo daļu katetrizācijai tiek veikts sešu minūšu iešanas tests un citi izmeklējumi, lai noteiktu pulmonālās hipertensijas klīnisko grupu (pēc PVO PH 1.–5. grupa) un funkcionālo klasi (NYHA FK).

### **2.3.1. Sirds labo daļu katetrizācija**

Sirds labo daļu katetrizācija tiek veikta, lai apstiprinātu PH diagnozi ar mērķi izvērtēt hemodinamiskos rādītājus un slimības smaguma pakāpi, kā arī noteikt vazoreaktivitāti plaušu artērijās. Pirms procedūras pacients paraksta



informētās piekrišanas veidlapu. Procedūra ir samērā droša: mirstība ir 0,05 %, komplikāciju biežums – 1,1 %.

Sirds katetrizācijas veikšanai tiek lietotas divas metodes, metodes izvēle ir atkarīga no iedzimta šunta esamības starp lielo un mazo asinsrites loku:

- 1) termodilūcijas metode ar Svāna–Ganca (*Swan–Ganz*) katetru – pacientiem bez iedzimta šunta starp lielo un mazo asinsrites loku;
- 2) Fika (*Fick*) metode – pacientiem ar iedzimtu šuntu starp lielo un mazo asinsrites loku (priekškambaru starpsienas defekts, kambaru starpsienas defekts, anomāla plaušu vēnu drenāža u. c.).

### **2.3.2. Sešu minūšu iešanas tests**

Funkcionālā stāvokļa novērtēšanā visiem pacientiem tiek veikts 6 minūšu iešanas tests atbilstīgi Amerikas Torakālās medicīnas speciālistu biedrības vadlīnijām (*ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories*, 2002).

Tests tiek veikts 30 m garā distancē. Pēc 6 minūšu iešanas tiek aprēķināts noietais attālums un noteikta funkcionālā klase. Pirms un pēc testa tiek veikta oksimetrija ar perifēro oksimetru, izmērīts arteriālais asinsspiediens un sirdsdarbības frekvence.

Tests tiek veikts pirmreizējiem pacientiem ar apstiprinātu PAH un HTEPH, kā arī terapijas efektivitātes un funkcionālā stāvokļa kontrolei.

## **2.4. Analogu pētījumu identifikācija**

Lai analizētu šajā pētījumā iegūtos datus Eiropas kontekstā un izvērtētu potenciālās nākotnes sadarbības iespējas starp PH centriem un reģistriem Eiropā,

kā arī lai gūtu izpratni par pašreizējo PH reģistru stāvokli šajā reģionā, tika veikts sistemātisks publicētās literatūras apskats ar mērķi identificēt prospektīvus, uz pieaugušo PH reģistru datiem Eiropā balstītus pētījumus, kuros tika iekļauti pacienti ar PH, PAH vai HTEPH, kā arī tika norādīts reģistra dizains, pacientu hemodinamiskie rādītāji un dzīvildze.

Sistemātiska literatūras atlase tika veikta 2017. gada 8. jūlijā, izmantojot *PubMed* datubāzi un šādu meklēšanas frāzi: “(“*pulmonary hypertension*” OR “*pulmonary arterial hypertension*”, OR “*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*”) AND (registry OR cohort) NOT (pediatric) [All Fields]”. Laika atlases kritērijos tika izvēlēti tie darbi, kas publicēti laika posmā starp 2000. gada janvāri un 2017. gada jūliju. Šādiem atlases kritērijiem atbilda 1615 publikāciju. Šajā darbā analizētie pētījumi tika atlasīti manuāli, apskatot publikācijas, lai identificētu prospektīvus reģistru pētījumus, kas aprakstīja iepriekšminētās populācijas, atbilda iepriekšminētajiem kritērijiem un bija publicēti angļu valodā. Pētījumi, kuros bija iekļauts mazāk par 100 PH pacientiem, netika analizēti. Gadījumos, kad vairāki līdzīgi pētījumi aprakstīja vienu un to pašu PH grupu un bija balstīti uz viena un tā paša reģistra datiem, tika izvēlēts pētījums ar lielāko pacientu kohortu.

Reģistru analizē tika iekļauti trīs Orphanet ziņojumā minētie PH reģistri (Humbert et al., 2006; Escribano–Subías et al., 2016; Escribano–Subías et al., 2012; Radegran et al., 2016), kā arī desmit prospektīvi reģistru pētījumi, kas atbilda iekļaušanas kritērijiem (Olsson et al., 2013; Hoepfer et al., 2013; Delcroix et al., 2016a; Baptista et al., 2013; Korsholm et al., 2015; Mueller–Mottet et al., 2015; Gall et al., 2017; Hurdman et al., 2012; Ling et al., 2012; Cannon et al., 2016). Viens pētījums (157 pacienti ar PAH un 82 inoperabli HTEPH pacienti) tika izslēgts no tālākas analīzes, jo tas pārsvarā koncentrējās uz priekškambaru fibrilācijas vai priekškambaru undulācijas klātbūtni un tās iespaidu uz pacientu dzīvildzi (Olsson et al., 2013).

Kopējā analīzē tika iekļauti arī šā promocijas darba gaitā iegūtie dati, kuri ir aplūkoti rezultātu sadaļā un nepilnā formā ir tikuši publicēti iepriekš (Skride 2016a; Skride et al., 2016b; Skride et al., 2017).

## 2.5. Datu statistiskā apstrāde

Pētījuma dati tika apstrādāti ar programmu *IBM SPSS Statistics 23.0* (IBM Corp., Armonk, NY, ASV), MedCalc 14.8 (MedCalc Software bvba, Beļģija) un Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, ASV).

Datu analīzei tika lietotas šādas aprakstošās un analītiskās statistikas metodes:

- datu normālsadalījums tika pārbaudīts ar Kolgomorova–Smirnova vienas izlases testu. Ja datu izlases izkļiede atbilda normālsadalījumam, tie tika attēloti kā vidējā vērtība un standartnovirze (SD). Pretējā gadījumā – kā mediāna un starpkvartiļu amplitūda (IQR);
- parametriem, kuri atbilda normālsadalījumam, vidējās vērtības starp divām atsevišķām pacientu grupām tika salīdzinātas, izmantojot Stjūdenta testu jeb t–testu;
- parametriem, kuru vērtības neatbilda normālsadalījumam, datu sadalījuma atšķirības starp divām atsevišķām pacientu grupām tika salīdzinātas, izmantojot Manna–Vitnija U–testu;
- salīdzinot kategorisku parametru (dzimums) sadalījuma atšķirības starp divām atsevišķām pacientu grupām, tika izmantots hī kvadrāta tests vai Fišera tests, ja pacientu skaits kādā no grupām bija mazāks par 5;
- parametriem, kuri atbilda normālsadalījumam, vidējās vērtības starp 3 un vairāk atsevišķām pacientu grupām tika salīdzinātas, izmantojot viena parametra ANOVA testu un Bonferroni *post hoc* testu;

- parametriem, kuru vērtības neatbilda normālsadalījumam, datu sadalījuma atšķirības starp 3 un vairāk atsevišķām pacientu grupām tika salīdzinātas, izmantojot Kruskala–Valisa H–testu;
- pacientu dzīvildzes analīze tika veikta, izmantojot Kaplana–Meijera metodi ar *log–rank* testu, lai noteiktu statistiski nozīmīgas atšķirības dzīvildzē starp divām vai vairākām atsevišķām pacientu grupām;
- mirstības draudu attiecības (*hazard ratio*) noteikšanai atsevišķiem parametriem tika izmantota vienparametra Koksas regresijas analīze, draudu attiecības vizuālai atainošanai tika zīmētas Foresta līknes;
- divi lielumi tika uzskatīti par statistiski nozīmīgi atšķirīgiem, ja starpības ticamības līmenis starp tiem bija lielāks nekā 95 % ( $p < 0,05$ ).

Lai atklātu neatkarīgus mirstības riska faktoros abās pacientu grupās, parametri, kuri vienparametra Koksas regresijas analīzē uzrādīja  $p$  vērtību  $< 0,2$ , tika iekļauti daudzparametru regresijas analīzē.

### 3. REZULTĀTI

Pētījuma laikā, posmā no 2007. gada līdz 2016. gadam, PSKUS plaušu hipertensijas kabinetā tika konsultēti un izvērtēti 1239 pacienti ar aizdomām par pulmonālu hipertensiju. Sirds katetrizācija tika veikta 683 pacientiem. Veicot procedūru, pulmonālā hipertensija tika apstiprināta 503 pacientiem, no kuriem šā pētījuma iekļaušanas kritērijiem atbilda 174 pacienti.

Pētījumā iekļautajiem PAH pacientiem tika noteikta attiecīgā PAH apakšgrupa, atbilstīgi PVO PH grupu klasifikācijai.

Ievērojot pētījumā iekļauto pacientu skaitu, tika aprēķināta PAH un HTEPH incidence un prevalence. Zemākā noteiktā PAH (*low estimated*) incidence 2016. gadā Latvijā bija 13,7 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju; prevalence uz 2016. gada decembri – 45,7 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju (MI). Aprēķinos ir izmantoti Latvijas Centrālās statistikas pārvaldes dati par iedzīvotāju skaitu 2016. gada beigās (1,97 miljoni pastāvīgo iedzīvotāju). Zemākā noteiktā HTEPH incidence 2016. gada decembrī bija 5,1 gadījums/MI, prevalence – 15,7 gadījumi/MI.

#### 3.1. Pētījumā iekļauto pacientu apakšgrupu sadalījums

No 174 pētījumā iekļautajiem pacientiem 75 % pacientu tika diagnosticēta PAH (n = 130) un 25 % – HTEPH (n = 44).

Pacientiem ar PAH biežāk sastopamās apakšgrupas bija:

- 1) idiopātiskā PAH – IPAH, n = 53;
- 2) PAH saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām – PAH–CHD, n = 23;
- 3) PAH saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm – PAH–CTD, n = 49;
- 4) PAH saistībā ar portālo hipertensiju – PoPH, n = 4;

### 3.2. PAH un HTEPH pacientu raksturojums diagnozes noteikšanas brīdī

Pētījumā kā svarīgākie rādītāji, kuri tika izmantoti datu analīzei, bija pacienta dzimums, vecums, ķermeņa masas indekss, BNP, funkcionālās spējas atbilstīgi 6 minūšu iešanas testam (6MIT) un NYHA funkcionālajai grupai, kā arī hemodinamiskie rādītāji.

Pacientu pamatdati – vecums, dzimums, hemodinamiskie rādītāji, funkcionālā klase, parametru raksturojums PAH un HTEPH grupā diagnozes noteikšanas brīdī – ir parādīti 3.1. tabulā.

3.1. tabula

**PAH un HTEPH pacientu raksturojošie parametri diagnozes noteikšanas brīdī**

Parametrs	PAH	HTEPH	p vērtība
Pacienti, n (%)	130 (75)	44 (25)	—
Sievietes, n (%)	95 (73)	27 (61)	0,142
Vecums (mediāna), gadi (IQR)	65 (47–71)	67 (47–73)	0,715
ĶMI, kg/m <sup>2</sup>	28,1 ± 7,5	28,5 ± 7,3	0,736
BNP, pg/ml (IQR)	204 (98–413)	340 (181–756)	<b>0,044</b>
6MIT, m	322 ± 122	274 ± 111	0,106
NYHA FK, n (%)			
I	2 (2)	0 (0)	0,123
II	34 (26)	7 (16)	
III	85 (65)	33 (75)	
IV	7 (7)	4 (9)	

3.1. tabulas turpinājums

Parametrs	PAH	HTEPH	p vērtība
Hemodinamika			
LKSS, mmHg	71 ± 23	79 ± 19	0,051
RAP, mmHg	11 ± 7	13 ± 8	0,104
mPAP, mmHg	49 ± 18	51 ± 15	0,482
PCWP, mmHg (IQR)	14 (9–15)	12 (8–15)	0,449
PVR, WU (IQR)	6,6 (4,4–10,9)	10,3 (6,9–13,8)	<b>0,003</b>
CO, l/min	4,6 ± 1,4	4,0 ± 1,1	<b>0,023</b>
CI, l/min/m <sup>2</sup>	2,47 ± 0,73	1,93 ± 0,74	<b>&lt; 0,001</b>

Parametru vērtības katrā pacientu apakšgrupā, kur tas ir iespējams, ir attēlotas kā vidējā vērtība ± standartdeviācija (SD) vai mediāna un starpkvartīļu amplitūda ( IQR).

BNP – B tipa nātrijurētiskais peptīds, CI – sirds minūtes indekss, CO – sirds minūtes tilpums HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija, ŪMI – ķermeņa masas indekss, LKSS – labā kambara sistoliskais spiediens, NYHA FK – ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase, RAP – labā priekškambara spiediens, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens , PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, WU – Vuda vienības, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests

### 3.2.1. Pacientu vecums

Visbiežāk PAH diagnoze tika noteikta pacientiem 60–79 gadu vecumā (šajā vecuma diapazonā bija 49 % no kopējās PAH pacientu apakšgrupas); HTEPH diagnoze tika noteikta 70–79 gadu vecumā (šajā vecuma diapazonā bija 46 % no kopējās HTEPH pacientu apakšgrupas).

Rezultātā vecuma mediāna PAH un HTEPH grupās bija līdzīga: PAH grupā tā bija 65 gadi, IQR – 47–71 gads, HTEPH grupā – 67 gadi, IQR – 47–73 gadi, p = 0,715.

### 3.2.2. Pacientu svars

65 % PAH pacientu un 61 % HTEPH pacientu diagnozes brīdī tika novērots liekais svars (KMI (ķermeņa masas indekss)  $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ ), kas novirzīja attiecīgās pacientu grupas vidējās KMI vērtības virs normālajām ( $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$ ): vidējais KMI PAH grupā bija  $28,1 \pm 7,5 \text{ kg/m}^2$ , HTEPH grupā –  $28,5 \pm 7,3 \text{ kg/m}^2$ ,  $p = 0,736$ . Vien 7 % PAH pacientu un 5 % HTEPH pacientu diagnozes brīdī bija nepietiekams svars (KMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ).

### 3.2.3. Pacientu dzimums

Gan PAH, gan HTEPH grupā sieviešu bija vairāk nekā vīriešu, attiecīgi veidojot 73 % un 61 % no kopējā pacientu skaita grupā, tomēr statistiski nozīmīgas atšķirības dzimumu sadalījumā starp abām grupām netika novērotas ( $p = 0,142$ ).

3.2. tabula

#### Sieviešu un vīriešu īpatsvars pētījumā iekļauto pacientu vidū

Apakšgrupa	Kopējais pacientu skaits grupā, n	Sieviešu skaits grupā, n (%)	Sieviešu un vīriešu attiecība
PAH	130	95 (73)	2,7 : 1
HTEPH	44	27 (61)	1,6 : 1

HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija



### **3.2.4. Pacientu funkcionālās klases raksturojums**

Abu grupu pacienti diagnozes brīdī bija ar izteiktu sirds mazspējas simptomātiku, jo mazākā pacientu daļa abās grupās bija I vai II NYHA funkcionālajā klasē: PAH grupā – 28 % pacientu, HTEPH – 16 %. Salīdzinot pacientu sadalījumu pēc NYHA FK, HTEPH grupā lielāka pacientu daļa (84 %) bija klasificējama ar III vai IV NYHA FK, salīdzinot ar PAH grupu (72 %). Tomēr starp abām pacientu grupām netika novērota statistiski ticama atšķirība proporcionālā sadalījuma ziņā pēc NYHA FK,  $p = 0,123$ .

Līdzīga aina parādījās sešu minūšu iešanas testa rezultātos, kur HTEPH grupai caurmērā bija zemāka noietā distance (vidēji  $322 \pm 122$  m), salīdzinot ar PAH grupu ( $274 \pm 111$  m), tomēr nesasniedzot statistisku nozīmīgumu ( $p = 0,106$ ).

HTEPH grupas pacientiem tika novēroti ievērojami lielāki sirds mazspējas marķiera BNP rādītāji – tā mediāna bija 340 pg/ml, salīdzinot ar 204 pg/ml PAH grupā,  $p = 0,044$ .

### **3.2.5. Pacientu sadalījums pēc PH grupas un NYHA FK klases**

Lai izpētītu NYHA funkcionālās klases ietekmi uz sešu minūšu iešanas testa rezultātiem un pacientu hemodinamiskajiem rādītājiem abās pacientu grupās, PAH un HTEPH pacienti tika iedalīti trīs apakšgrupās atkarībā no to NYHA funkcionālās klases diagnozes noteikšanas brīdī. Tā kā pacienti ar I NYHA FK bija ļoti mazā skaitā, analīzes mērķiem šie pacienti tikai pievienoti II NYHA FK grupai, izveidojot vienu kopēju I–II NYHA FK grupu. Atsevišķi tika izdalīti pacienti ar III un IV NYHA FK.

PAH pacientu grupā statistiski nozīmīgas atšķirības starp pacientiem ar dažādām NYHA FK tika novērotas vidējiem 6MIT rezultātiem, kā arī CO un CI vidējām vērtībām (p vērtības attiecīgi –  $< 0,001$ ,  $0,043$  un  $0,012$ ). Veicot iepriekšminēto parametru *post hoc* analīzi pēc Bonferroni metodes, tika konstatēts, ka 6MIT rezultāti statistiski nozīmīgi atšķīrās visās trijās apakšgrupās (p  $< 0,001$ ), savukārt CO un CI rezultāti atšķīrās tikai starp I–II FK un IV FK, kā arī III FK un IV FK (CO p attiecīgi –  $0,046$  un  $0,048$ ; CI p attiecīgi –  $0,009$  un  $0,021$ ). Pārējiem parametriem statistiski nozīmīgas atšķirības starp trijām NYHA FK apakšgrupām netika novērotas.

HTEPH pacientu grupā statistiski nozīmīgas atšķirības starp pacientiem ar dažādām NYHA FK tika novērotas 6MIT rezultātiem, vidējam spiedienam plaušu artērijā (mPAP), kā arī PVR vērtībām (p vērtības attiecīgi –  $0,008$ ,  $0,011$  un  $0,033$ ). Veicot 6MIT un mPAP *post hoc* analīzi pēc Bonferroni metodes, atklājās, ka 6MIT rezultāti statistiski nozīmīgi atšķīrās tikai starp I–II FK un IV FK, p =  $0,006$ , savukārt mPAP statistiski nozīmīga atšķirība bija novērojama starp I–II FK un III FK, kā arī I–II FK un IV FK (p attiecīgi –  $0,035$  un  $0,018$ ). Analizējot LKSS, RAP, PCWP, kā arī CO un CI vērtības, statistiski nozīmīgas atšķirības starp trijām NYHA FK apakšgrupām netika novērotas.

### **3.3. PAH apakšgrupu raksturojums**

Svarīgāko slimības raksturojošo parametru vērtības PAH apakšgrupu pacientiem diagnozes noteikšanas brīdī ir parādītas 3.3. tabulā.

**PAH apakšgrupu pacientu raksturojošie parametri diagnostes  
noteikšanas brīdī**

Parametrs	PAH			
	IPAH	PAH-CTD	PAH-CHD	PoPH
Pacienti, n	53	23	49	4
Sievietes, n (%)	34 (64)	21 (91)*	36 (73)	3 (75)
Vecums, gadi (IQR)	68 (55–74)	65 (42–68)	55 (38–72)*	44 (39–47)*
ĶMI, kg/m <sup>2</sup>	30,7 ± 8,2	27,9 ± 6,3	24,8 ± 5,9*	31,2 ± 5,3
BNP, pg/ml (IQR)	217 (141–408)	253 (77–520)	177 (71–235)	174 (103–817)
6MIT, m	352 ± 122	239 ± 89*	358 ± 107	298 ± 211
NYHA, n (%)				
I	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)
II	15 (28)	3 (13)	14 (29)	2 (50)
III	36 (68)	18 (78)	29 (59)	1 (25)
IV	2 (4)	2 (9)	4 (8)	1 (25)
Hemodinamika				
LKSS, mmHg	75 ± 18	63 ± 18*	70 ± 29	73 ± 9
RAP, mmHg	11 ± 6	11 ± 6	11 ± 7	20 ± 9*
mPAP, mmHg	48 ± 14	39 ± 11*	54 ± 22	60 ± 7
PCWP, mmHg (IQR)	14 (9–15)	13 (8–14)	–	15 (14–15)
PVR, WU (IQR)	7,9 (4,9–12,6)	5,1 (3,6–8,4)*	5,4 (3,3–17,1)	7,7 (5,2–15,9)

3.3. tabulas turpinājums

Parametrs	PAH			
	IPAH	PAH-CTD	PAH-CHD	PoPH
CO, l/min	4,3 ± 1,4	4,8 ± 1,2	4,7 ± 1,6	5,8 ± 2,5*
CI, l/min/m <sup>2</sup>	2,31 ± 0,74	1,57 ± 0,55	2,63 ± 0,79	2,88 ± 1,02

Parametru vērtības katrā pacientu apakšgrupā, kur tas ir iespējams, ir attēlotas kā vidējā vērtība ± standartdeviācija (SD) vai mediāna un starpkvartīļu amplitūda ( IQR).

BNP – B tipa nātrijurētiskais peptīds, CI – sirds minūtes indekss, CO – sirds minūtes tilpums HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija, IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija. ĶMI – ķermeņa masas indekss, LKSS – labā kambara sistoliskais spiediens, NYHA FK – ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm, PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām, RAP – labā priekškambara spiediens, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens, PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, PoPH – pulmonāla hipertensija saistībā ar portālo hipertensiju, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, WU – Vuda vienības, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests

\* p < 0,05, salīdzinot ar IPAH

### 3.3.1. Pacientu vecums

Pacientu vecuma struktūra diagnozes noteikšanas brīdī atsevišķās PAH apakšgrupās bija līdzīga PAH grupai kopumā, kur visbiežāk diagnoze tika noteikta pacientiem 60–79 gadu vecumā, izņemot nelielu (n = 4) PoPH pacientu apakšgrupu, kur visi pacienti bija 38–47 gadu vecumā.

Aprēķinātā vecuma mediāna bija 68 gadi (IQR: 55–74) IPAH grupā, 65 gadi (IQR: 42–68) PAH-CTD grupā, 55 gadi (IQR: 38–72) PAH-CHD grupā un 44 gadi (IQR: 39–47) PoPH grupā. Novērotās atšķirības PAH-CHD un PoPH grupās bija statistiski nozīmīgas salīdzinājumā ar IPAH grupu.

### 3.3.2. Dzimums

Analizējot pacientu sadalījumu pēc dzimuma starp dažādām PAH apakšgrupām (sk. 4.8. tabulu), viszemākais sieviešu īpatsvars tika novērots idiopātiskas PAH apakšgrupā, kur sievietes bija 64 % no kopējā IPAH pacientu skaita, veidojot sieviešu un vīriešu attiecību 1,8 : 1. Savukārt visaugstākā sieviešu proporcija tika novērota PAH–CTD apakšgrupā, kur sievietes bija 91 % no kopējā apakšgrupas pacientu skaita, rezultējoties sieviešu un vīriešu attiecībā 10,5 : 1, kas statistiski ticami atšķīrās no attiecības IPAH apakšgrupā ( $p = 0,024$ ).

PAH–CHD apakšgrupā sieviešu proporcija bija 73 % no kopējā apakšgrupas pacientu skaita, veidojot sieviešu un vīriešu attiecību 2,8 : 1, kas ir lielāka par dzimumu attiecību IPAH grupā, tomēr statistiski ticama atšķirība dzimumu proporcijā starp šīm divām apakšgrupām netika novērota ( $p = 0,311$ ). PoPH apakšgrupā trīs no četriem pacientiem (75 %) bija sievietes, veidojot sieviešu un vīriešu attiecību 3 : 1, tomēr mazā pacientu skaita dēļ šajā apakšgrupā dzimumu proporciju salīdzinājums ar IPAH apakšgrupu netika veikts.

### 3.3.3. Ar iedzimtām sirdskaitēm asociētas PAH apakšgrupas raksturojums

Pētījumā analizētās pacientu slimības raksturojošo parametru vērtības un sirdskaites tips PAH–CHD apakšgrupas pacientiem diagnozes noteikšanas brīdī ir attēloti 3.4. tabulā.

**PAH dažādu apakšklašu pacientu raksturojošie parametri  
diagnozes noteikšanas brīdī**

Raksturojošais parametrs	Eizenmenger ra sindroms (n = 11)	Nav Eizenmenger sindroma		Kopā (n = 49)
		Defekts slēgts (n = 10)	Defekts nav slēgts (n = 28)	
Sievietes	64 %	40 %	89 %	73 %
Vecums, gadi (IQR)	29 (26–49)*	58 (47–71)	67 (54–74)	55 (38–72)
ĶMI, kg/m <sup>2</sup>	20,9 ± 5,0*	27,1 ± 6,1	25,4 ± 5,7	24,8 ± 5,9
Sirdskaites tips, n (%)				
ASD	1 (9)	5 (50)	24 (86)	30 (61)
VSD	8 (73)	4 (40)	4 (14)	16 (33)
AVSD	1 (9)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
PDA	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (2)
Vienkambara sirds	1 (9)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
NYHA, n (%)				
I	0 (0)	1 (10)	1 (3,5)	2 (4)
II	1 (9)	3 (30)	10 (36)	14 (29)
III	9 (82)	5 (50)	15 (53,5)	29 (59)
IV	1 (9)	1 (10)	2 (7)	4 (8)
6MIT, m	341 ± 106	409 ± 112	344 ± 104	358 ± 107

## 3.4. tabulas turpinājums

Raksturojošais parametrs	Eizenmenger ra sindroms (n = 11)	Nav Eizenmenger a sindroma		Kopā (n = 49)
		Defekts slēgts (n = 10)	Defekts nav slēgts (n = 28)	
Hemodinamikas rādītāji:				
LKSS, mmHg	82 ± 38	51 ± 16	73 ± 27	70 ± 29
RAP, mmHg	7 ± 4	14 ± 7	11 ± 8	11 ± 7
mPAP, mmHg	80 ± 9*	46 ± 12	47 ± 21	54 ± 22
PVR, WU (IQR)	17,9 ± 4,1*	5,7 ± 2,9	5,7 ± 5,5	8,9 ± 7,0
CO, l/min	4,7 ± 0,7	5,1 ± 2,4	4,5 ± 1,2	4,7 ± 1,6
CI, l/min/m <sup>2</sup>	2,93 ± 0,55	2,65 ± 1,17	2,49 ± 0,56	2,63 ± 0,79

ASD – priekškambaru starpsienas defekts, AVSD – priekškambaru un kambaru starpsienas defekts, CO – sirds minūtes tilpums, CI – sirds minūtes indekss, IQR – starpkvartiļu intervāls, ĶMI – ķermeņa masas indekss, LKSS – labā kambara sistoliskais spiediens, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens, NYHA – Ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase, PDA – atvērts Botallo vads, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, RAP – labā piekškambara spiediens, VSD – kambaru starpsienas defekts, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests

\* p < 0,05, salīdzinot ar pacientiem bez Eizenmenger a sindroma

Pacientu vecuma mediāna diagnozes noteikšanas brīdī bija 55 gadi (amplitūda: 23–82 gadi). 11 pacientiem (23 %) PAH diagnozes brīdī jau bija attīstījies Eizenmenger a sindroms (ES). Pacienti ar ES bija ievērojami jaunāki nekā pacienti bez ES: vecuma mediāna attiecīgi 29 (23–55) un 62 (23–82) gadi, p < 0,001.

Starp pētījumā iekļautajiem pacientiem lielākā daļa bija sievietes (73 %). Analizējot dzimumu sadalījumu starp ES un ne ES grupām, netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība dzimumu sadalījumā, p = 0,45. Sieviešu proporcija šajās grupās bija attiecīgi 64 % un 76 %.

Visbiežāk sastopamā sirdskaite PAH-CHD pacientiem bija priekškambaru starpsienas defekts (ASD), kas bija 61 % gadījumu. Lielākā daļa ASD un kambaru starpsienas defektu (VSD) nebija slēgti: attiecīgi 83 % (n = 25) un 75 % (n = 12). Starp pacientiem ar VSD un PAH astoņiem pacientiem (50 %) bija ES. Savukārt starp PAH pacientiem ar ASD tikai vienam pacientam (3 %) bija ES. ES apakšgrupā bija viens pacients ar priekškambaru-kambaru starpsienas defektu un viens pacients ar vienkambara sirdi.

Visās trijās apakšgrupās lielākā daļa pacientu bija III vai IV NYHA funkcionālajā klasē (attiecīgi 91 %; 60 % un 61 %), un, salīdzinot ES pacientus ar I un II NYHA apakšgrupām, netika novērota statistiski ticama atšķirība NYHA funkcionālo klašu sadalījumā – p bija attiecīgi 0,15 un 0,12.

Vidējais 6 minūšu iešanas testa rezultāts bija  $341 \pm 106$  m, un netika novērota korelācija starp 6MIT rezultātu un pacienta dzimumu vai ES esamību (attiecīgi  $p = 0,36$  un  $p = 0,69$ ).

Pacientiem ar ES vidēji bija augstāks mPAP un PVR, salīdzinot ar pacientiem bez ES, – attiecīgi  $80 \pm 9$  mmHg un  $17,9 \pm 4,1$  WU pret  $47 \pm 19$  mmHg un  $5,7 \pm 4,5$  WU, p abos gadījumos –  $< 0,001$ .

### **3.4. Sirds katetrizācijas laikā noteikto hemodinamisko rādītāju novērtēšana**

Sirds labo daļu katetrizācija un pirms tam veiktās transtorakālās ehokardiogrāfijas (TTE) laikā noteiktie abu grupu pacientu hemodinamiskie rādītāji, kas detalizēti aplūkoti apakšnodaļās, kopumā atklāj līdzīgu ainu: PAH un HTEPH pacientiem ir novērojams izteikti paaugstināts spiediens sirds labajās daļās un plaušu artērijās.



### 3.4.1. Spiediens sirds labajā priekškambarī

Spiediens sirds labajā priekškambarī (RAP), noteikts sirds labo daļu katetrizācijas laikā, bija paaugstināts (RAP normas vērtība – līdz 8 mmHg) lielākajai daļai pētījumā iekļauto pacientu: 65 % jeb 85 pacientiem ar PAH diagnozi un 68 % jeb 30 pacientiem ar HTEPH diagnozi. RAP HTEPH grupā bija  $13 \pm 8$  mmHg, PAH grupā –  $11 \pm 6$  mmHg; mediāna attiecīgi 11 mmHg (IQR: 8–16) un 10 mmHg (IQR: 6–15). Novērotās atšķirības starp grupām bija bez statistiskas nozīmības ( $p = 0,12$ ).

Līdzīga aina bija arī pacientiem starp dažādām PAH apakšgrupām. Visizteiktākais RAP palielinājums –  $20 \pm 9$  mmHg – bija pacientiem ar portopulmonālo hipertensiju salīdzinājumā ar  $11 \pm 6$  mmHg IPAH grupā,  $11 \pm 7$  mmHg pacientiem ar PAH saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm un  $10 \pm 6$  mmHg pacientiem ar PAH saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām (novērotās atšķirības tikai pacientiem ar portopulmonālo hipertensiju, salīdzinot ar IPAH grupu, bija statistiski nozīmīgas,  $p = 0,01$ ).

Spiediens sirds labajā priekškambarī citās PAH apakšgrupās (pacientiem ar idiopātisku PAH, PAH saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām, PAH saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm) bija līdzvērtīgs.

### 3.4.2. Vidējais plaušu artēriju spiediens

HTEPH un PAH pacientu grupās vidējais plaušu artēriju spiediens (mPAP normas vērtība – līdz 20 mmHg (Nauser et al., 2001)) bija līdzvērtīgs:  $49 \pm 18$  mmHg PAH grupā un  $51 \pm 15$  mmHg HTEPH grupā ( $p = 0,482$ ). Mediāna – attiecīgi 46 mmHg (IQR: 35–58) un 51 mmHg (IQR: 41–61).

Novērotās atšķirības starp grupām bija bez statistiskas nozīmības ( $p = 0,482$ ), mPAP mediānu.

Analizējot vidējā plaušu artēriju spiediena datus pacientiem starp dažādām PAH apakšgrupām tika secināts, ka vidējais plaušu artēriju spiediens pacientiem ar idiopātisku PAH, PAH, asociētu ar iedzimtām sirdskaitēm, un portopulmonālo hipertensiju ir līdzvērtīgs: vidējais mPAP pa grupām bija attiecīgi  $48 \pm 14$  mmHg,  $54 \pm 22$  mmHg un  $60 \pm 7$  mmHg (novērotās atšķirības starp šīm grupām bija bez statistiskas nozīmības,  $p > 0,05$ ). Statistiski nozīmīgas atšķirības bija vērojamas tikai PAH, asociētas ar saistaudu slimībām, pacientiem (salīdzinot ar IPAH grupu), kur vidējais mPAP ir  $39 \pm 11$  mmHg ( $p = 0,011$  salīdzinājumā ar IPAH grupu).

### **3.4.3. Pulmonālā (plaušu) vaskulārā rezistence**

Izteikti paaugstināts spiediens sirds labajās daļās un plaušu artērijās pētījumā iekļautajiem pacientiem ir izskaidrojams ar palielinātu plaušu asinsvadu pretestību jeb PVR (normas vērtība – līdz 2 WU), kas HTEPH pacientiem bija ievērojami lielāka: PVR mediāna – 10,3 Vuda vienības (IQR: 6,9–13,8) salīdzinājumā ar 6,6 Vuda vienībām (IQR: 4,4–10,9) PAH grupā,  $p = 0,016$ .

PVR vērtība tika analizēta arī starp dažādu PAH apakšgrupu pacientiem. Vidējā plaušu vaskulārā rezistence pacientiem ar idiopātisku PAH bija  $9,2 \pm 4,8$  Vuda vienības, pacientiem ar PAH saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm –  $8,9 \pm 7,0$  Vuda vienības un pacientiem ar portopulmonālo hipertensiju –  $9,6 \pm 5,9$  Vuda vienības. Novērotās atšķirības, salīdzinot ar IPAH grupu, bija bez statistiskas nozīmības ( $p > 0,05$ ). Statistiski nozīmīgas atšķirības pret IPAH grupu ir vērojamas tikai PAH, asociētas ar saistaudu slimībām, pacientiem, kur vidējais PVR ir  $6,6 \pm 3,5$  mmHg ( $p = 0,021$  salīdzinājumā ar IPAH grupu).

### 3.4.4. Citi hemodinamiskie rādītāji

Sirds minūtes tilpuma (CO) un sirds minūtes indeksa (CI) rādītāji abās pacientu grupās bija zem normas robežas, turklāt abi šie rādītāji bija statistiski ticami zemāki HTEPH grupā: attiecīgi  $4,0 \pm 1,1$  l/min un  $1,93 \pm 0,74$  l/min/m<sup>2</sup> pret  $4,6 \pm 1,4$  l/min un  $2,47 \pm 0,73$  l/min/m<sup>2</sup> PAH grupā, p vērtība bija attiecīgi 0,023 un  $< 0,001$ .

LKSS, pēc ehokardiogrāfijas datiem, PAH un HTEPH grupā bija attiecīgi  $71 \pm 23$  mmHg un  $79 \pm 19$  mmHg ( $p = 0,051$ ).

### 3.5. Pacientu dzīvildze

Vidējais pacientu novērošanas ilgums visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem ( $n = 174$ ) bija  $34 \pm 28$  mēneši, mediāna – 26 (IQR: 13–49) mēneši.

Starp pētījumā iekļautajiem pacientiem vienam pacientam ar IPAH tika veikta plaušu transplantācija un sešiem pacientiem ar HTEPH tika veikta pulmonālā endarterektomija, šie pacienti tika cenzēti.

Pētījumā iekļauto pacientu dzīvildzes rādītāji ir atspoguļoti 3.5. tabulā.

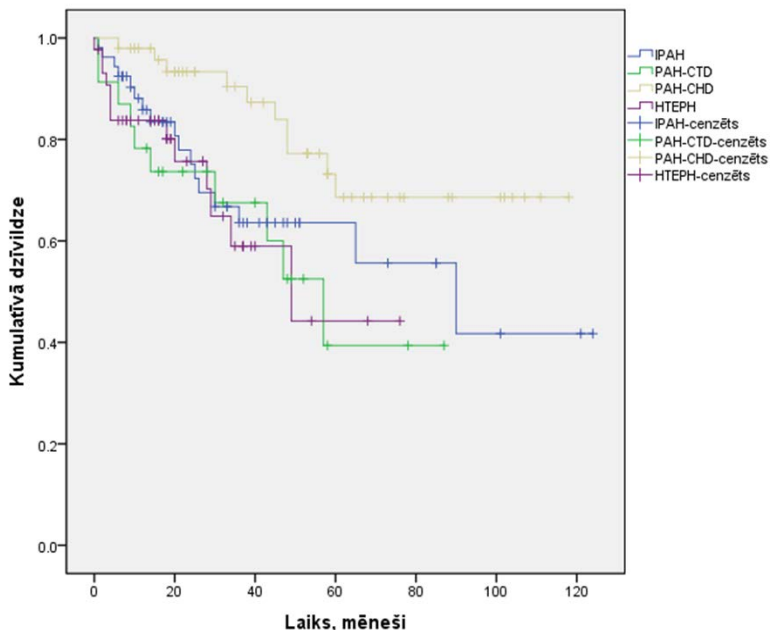
**Pētījumā iekļauto pacientu viena, trīs un piecu gadu dzīvildze**

Diagnoze	Dzīvildze		
	1 gads	3 gadi	5 gadi
PAH	88 %	73 %	58 %
IPAH	85,8 %	63,6 %	63,6 %
PAH-CTD	78,3 %	67,5 %	39,4 %
PAH-CHD	98 %	90,4 %	68,6 %
HTEPH	84 %	76 %	44 %
Vidēji visiem pacientiem	86,9 %	70,6 %	55,6 %

HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija, IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PAH-CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm, PAH-CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām

P vērtība kopējai dzīvildzei tika aprēķināta pret IPAH pacientu grupu, un tā bija: PAH-CTD pret IPAH –  $p = 0,436$ , PAH-CHD pret IPAH –  $p = 0,034$ , HTEPH pret IPAH –  $p = 0,526$ . Kopējā viena gada dzīvildze PAH grupā ir 88 %, HTEPH – 84 %. Trīs un piecu gadu dzīvildze PAH grupā ir 73 % un 58 %; HTEPH grupā – 76 % un 44 % ( $p = 0,192$ ).

Kumulatīvā dzīvildze pētījumā iekļautajiem pacientiem PAH apakšgrupās – IPAH, PAH-CTD, PAH-CHD un HTEPH grupā – tika aprēķināta laika intervālā līdz 120 mēnešiem un ir atspoguļota 3.1. attēlā.



3.1. att. **Kaplan–Meier līkne kumulatīvai dzīvildzei pacientiem ar dažādu apakšgrupu PAH un HTEPH**

HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija,

IPAH – idiopātiska pulmonāla arteriāla hipertensija,

PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija,

PAH–CHD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar iedzimtām sirdskaitēm,

PAH–CTD – pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām

Balstoties uz pētījuma datiem, PAH–CHD pacientiem bija augstākā kumulatīvā dzīvildze pēc 120 mēnešiem, salīdzinot ar pārējām divām PAH apakšgrupu pacientu grupām. Pacientiem ar PAH–CTD un HTEPH kumulatīvās dzīvildzes līkne nesasniedz 120 mēnešus, HTEPH pacientu grupā tā ir 76 mēneši, savukārt PAH–CTD – 87 mēneši. HTEPH pacientu grupā šāds samērā īss apsekošanas laiks var tikt skaidrots ar HTEPH vēlīnu diagnosticēšanu un tādējādi arī samazināto dzīvildzi. Veicot aprēķinu, vai kumulatīvā dzīvildze

statistiski ticami atšķiras pacientiem ar IPAH, PAH-CTD, PAH-CHD un HTEPH, tika iegūts, ka  $p = 0,032$ .

### 3.6. Mirstības riska faktoru identifikācija

Mirstības riska faktoru identifikācijai pētījumā iekļauto PAH un HTEPH pacientu grupām tika piemērota vienparametra Koksas regresijas analīze, lai noteiktu mirstības draudu attiecību (*hazard ratio* jeb HR) vairākiem pacientus raksturojošiem parametriem: vecumam, dzimumam, 6MIT, RAP, mPAP, PVR un CI vērtībām. Papildus tam vecuma un sešu minūšu iešanas testa mirstības draudu analīzē katra pacientu grupa tika sadalīta divās daļās, rēķinoties ar kopējās PH populācijas vecumu un 6MIT rezultāta mediānu, kas attiecīgi bija 65 gadi un 300 m (sk. 3.6. tabulā).

3.6. tabula

#### Mirstības riska faktori PAH un HTEPH pacientiem

Riska faktors	PAH [HR (95 % TI)]	p vērtība	HTEPH [HR (95 % TI)]	p vērtība
Vecums, gadi	1,01 (0,99–1,03)	0,254	0,97 (0,94–1,00)	<b>0,025</b>
≤ 65	Reference		Reference	
> 65	1,53 (0,81–2,89)	0,188	0,29 (0,09–0,95)	<b>0,041</b>
Dzimums				
Sievietes	Reference		Reference	
Vīrieši	1,13 (0,57–2,21)	0,733	0,72 (0,22–2,36)	0,590
6MIT, m	0,99 (0,99–1,00)	<b>0,004</b>	1,00 (0,99–1,01)	0,906
> 300	Reference		Reference	
≤ 300	3,36 (1,27–8,89)	<b>0,015</b>	1,91 (0,73–4,64)	0,329

3.6. tabulas turpinājums

Riska faktors	PAH [HR (95 % TI)]	p vērtība	HTEPH [HR (95 % TI)]	p vērtība
RAP, mmHg	1,10 (1,05–1,16)	< <b>0,001</b>	1,07 (0,99–1,14)	0,077
mPAP, mmHg	1,00 (0,99–1,02)	0,857	1,05 (1,01–1,10)	<b>0,024</b>
PVR, WU	1,02 (0,96–1,08)	0,552	1,13 (1,00–1,27)	<b>0,045</b>
CI, l/min/m <sup>2</sup>	1,02 (0,64–1,61)	0,935	0,90 (0,31–2,61)	0,853

HTEPH – hroniska tromboemboliska plaušu hipertensija, CI – sirds minūtes indekss, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, RAP – labā priekškambara spiediens, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests

### 3.6.1. Neatkarīgu mirstības riska faktoru identifikācija

Lai atklātu neatkarīgus mirstības riska faktorus abās pacientu grupās, parametri, kuri vienparametra Koksas regresijas analīzē uzrādīja p vērtību < 0,2, tika iekļauti daudzparametru regresijas analīzē.

PAH pacientu grupā šiem kritērijiem atbilda četri parametri: vecums – > 65 gadi, 6MIT rezultāts, 6MIT rezultāts – ≤ 300 m un spiediens labajā priekškambarī; HTEPH pacientu grupā – pieci parametri: vecums, vecums – > 65 gadi, spiediens labajā priekškambarī, vidējais spiediens plaušu artērijās un pulmonālā vaskulārā rezistence.

Veicot daudzparametru regresijas analīzi, PAH pacientu grupā lielāks 6MIT rezultāts un lielāks spiediens labajā priekškambarī sasniedza statistisku nozīmi kā neatkarīgi mirstības riska faktori – to mirstības draudu attiecība (95 % TI) bija attiecīgi 0,99 (0,98–1,00), p = 0,016, un 1,09 (1,01–1,18), p = 0,027. HTEPH pacientu grupā neviens no analizētajiem parametriem netika identificēts kā neatkarīgs mirstības riska faktors, skatīt tabulu 3.7.

Tādējādi PAH pacientu grupā identificētie neatkarīgie mirstības riska faktori var tikt uzskatīti par pietiekami ticamiem, savukārt HTEPH pacientu grupā iegūtie dati nav reprezentabli mazā pacientu (un tātad arī nāves gadījumu) skaita dēļ.

3.7 tabula

**Mirstības riska faktoru daudzparametru regresijas analīzes rezultāti**

Parametrs	HR (95 % TI)	p vērtība
PAH		
Vecums >65 gadi	0,63 (0,20–2,03)	0,442
6MIT, m	0,99 (0,98–1,00)	<b>0,016</b>
6MIT ≤ 300 m	0,76 (0,14–4,12)	0,746
RAP, mmHg	1,09 (1,01–1,18)	<b>0,027</b>
HTEPH		
Vecums, gadi	0,95 (0,90–1,01)	0,094
Vecums > 65 gadi	0,81 (0,06–10,36)	0,868
RAP, mmHg	1,05 (0,97–1,15)	0,250
mPAP, mmHg	1,00 (0,93–1,07)	0,927
PVR, WU	1,06 (0,89–1,25)	0,514

HR – mirstības draudu attiecība HTEPH – hroniska tromboemboliska plaušu hipertensija, mPAP – vidējais spiediens plaušu artērijā, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, RAP – spiediens labajā priekškambarī, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, WU – Vuda vienības, 6MIT – 6 minūšu iešanas tests



## 4. DISKUSIJA

No iegūtajiem datiem ir redzams, ka kopš 2006. gada pētījumā iekļauto pacientu skaits ir stabili pieaudzis, īpaši strauji tas ir noticis pēdējo pāris gadu laikā. Šī tendence varētu tikt skaidrota ar diagnostikas uzlabošanos un pieaugošajām zināšanām par šo slimību speciālistu vidū.

Šajā darbā PH pacienti tika dalīti grupās pēc vairākiem kritērijiem: diagnozes – HTEPH un PAH pacientu grupas, PAH diagnozes apakšgrupas, pēc funkcionālās klases, vecuma, dzimuma un hemodinamikas rādītājiem. Iegūtās grupas un apakšgrupas tika analizētas un savstarpēji salīdzinātas.

Pētot pacientu sadalījumu pēc PH grupas, HTEPH pacientu bija gandrīz četras reizes mazāk nekā PAH pacientu. HTEPH grupā bija proporcionāli vairāk vīriešu, pacienti bija nedaudz vecāki un ar sliktāku funkcionālo stāvokli – augstāka proporcija III un IV NYHA FK pacientu un zemāki sešu minūšu iešanas testa rezultāti; kā arī augstāks LKSS, RAP un mPAP. Papildus tam HTEPH pacientiem statistiski nozīmīgi augstāks bija arī BNP līmenis, kā arī lielāka PVR un zemāki CO un CI, kas apliecina, ka kopumā HTEPH pacienti tika diagnosticēti arī hemodinamiski smagākā stāvoklī nekā PAH pacienti.

Sadalot katras grupas – PAH un HTEPH – pacientus trīs apakšgrupās pēc NYHA FK, tika noteikts, ka sešu minūšu iešanas testu rezultāts statistiski nozīmīgi atšķīrās pacientiem ar dažādu NYHA FK gan PAH, gan HTEPH grupā. PAH grupā atšķirības tika novērotas CO un CI vērtībām, savukārt HTEPH grupā – mPAP un PVR vērtībām. Lai gan statistisku nozīmību nerasniedza, tomēr abās – gan PAH, gan HTEPH – grupās IV NYHA FK pacientiem, salīdzinot ar I–II NYHA FK apakšgrupu, bija augstāks RAP, PCWP un PVR, papildus norādot uz augstāku spiedienu un rezistenci mazajā asinsrites lokā, ja ir sliktāka funkcionālā klase.

PAH pacientu grupu sadalot apakšgrupās, visvairāk pacientu bija IPAH apakšgrupā. Kopumā PAH apakšgrupu pacientu rādītāji bija samērā homogēni, izņemot atsevišķus parametrus.

Analizējot PAH-CHD pacientus, tika novērots, ka pacienti ar Eizenmengera sindromu ir jaunāki un tiek diagnosticēti ar sliktāku funkcionālo stāvokli (augstāku NYHA FK), lielāku mPAP un PVR nekā pacienti bez Eizenmengera sindroma. Izteiktāks funkcionālo spēju ierobežojums Eizenmengera sindroma pacientiem būtu skaidrojams ar plaušu asinsvadu remodelācijas rezultātā izveidojušos augsto PVR, kas izraisa labā kambara pārslodzi un kā rezultātā rodas šunta reversija no sirds labās uz kreiso pusi, tādējādi arteriālajās asinīs ir būtiski samazināta skābekļa koncentrācija.

Tā kā sirds labo daļu katetrizācija ir zelta standarts PH diagnostikā, pacientu dzīvildzi ietekmējošo faktoru identificēšanai pētījumā iekļautajiem pacientiem primāri tika izvēlēts analizēt pacientu hemodinamiskos parametrus, ko iegūst šā izmeklējuma laikā. Tā kā gan PAH, gan HTEPH pacientu kopa bija samērā maza, mirstības riska kritēriju nozīmīguma analīzē tika skatīta ne tikai konkrētā parametra p vērtība, bet arī aprēķinātās draudu attiecības vidējā vērtība un 95 % ticamības intervāls.

Pētījuma rezultāti liecina, ka PAH pacientu grupā nozīmīgākie mirstības riska faktori ir: lielāks vecums diagnozes brīdī (īpaši –  $> 65$  gadi), vīriešu dzimums, zemāks 6MIT rezultāts (īpaši –  $\leq 300$  m), augstāks spiediens labajā priekškambarī, kā arī lielāka PVR vērtība. No iepriekšminētajiem riska faktoriem statistiski ticami bija 6MIT rezultāts un spiediens labajā priekškambarī.

HTEPH pacientu grupā nozīmīgākie lielāka mirstības riska kritēriji ir: mazāks vecums diagnozes brīdī (arī  $\leq 65$  gadi), sieviešu dzimums, 6MIT rezultāts  $\leq 300$  m, augstāks spiediens labajā priekškambarī, augstāks mPAP, kā arī lielāka PVR vērtība. Statistisku ticamību sasniedza šādi parametri: vecums, mPAP un PVR.

Pētījumā iegūtie rezultāti tika salīdzināti arī ar 13 prospektīviem pētījumiem Eiropā, kas balstījās uz 11 nacionālu un multinacionālu PH reģistru datiem 17 Eiropas valstīs (no kurām 16 ir Eiropas Savienības dalībvalstis) un Kanādā (viens PH centrs Toronto kā daļa no starptautiskā HTEPH reģistra). Četri pētījumi bija balstīti uz viena centra reģistru, pārējos pētījumos PH centru skaits svārstījās no 5 centriem pētījumā (Portugāles reģistrs) līdz 31 centram pētījumā (Spānijas REHAP reģistrs).

Kopējā visu pētījumu PH pacientu populācija bija 10 109 pacienti, no kuriem 5164 bija PAH pacienti un 3326 – HTEPH pacienti. Trīs lielākie pētījumi aptvēra 44 % no kopējās visu pētījumu pacientu populācijas.

Visi pētījumi balstījās uz prospektīvu reģistru datiem, un to iekļaušanas kritēriju pamatā bija starptautiskās vadlīnijas, kurās PH diagnozes apstiprināšanai tiek pieprasīts veikt sirds labo daļu katetrizāciju un noteikt hemodinamiskos rādītājus, izvirzot šādus iekļaušanas kritērijus: mPAP –  $\geq 25$  mmHg miera stāvoklī (PAH un HTEPH grupām) un PCWP –  $\leq 15$  mmHg. Tikai starptautiskajā HTEPH reģistrā papildu iekļaušanas kritērijs bija mPAP  $\geq 30$  mmHg slodzes laikā, kaut gan 2009. gadā, balstoties uz ekspertu viedokli, šis PH diagnostiskais kritērijs tika dzēsts pārlicinošu pierādījumu trūkuma dēļ un jaunākajās vadlīnijās tas atkārtoti netika iekļauts (Simonneau et al., 2013; Badesch et al., 2009).

Analizētie pētījumi aprakstīja vai nu tikai PAH, vai atsevišķu tās apakšgrupu pacientu kohortu (4 pētījumi), HTEPH pacientu kohortu (3 pētījumi), PAH un HTEPH pacientu kohortu (4 pētījumi), vai arī visas PH grupas (3 pētījumi). Lielākoties reģistros ir tikuši iekļauti tikai pieaugušie pacienti ( $\geq 18$  gadu), tomēr abos REHAP un vienīgajā Portugāles reģistra pētījumā iekļaušanas kritērijs bija vecums  $> 14$  gadi. Vācijas Gīsenes (Gi–PH–Reg) un Dānijas reģistru publikācijās nebija minēts vecuma ierobežojums pacientu iekļaušanai reģistrā. Vienpadsmit PAH reģistru dati atspoguļoti 4.1. tabulā.

**PAH pacientu demogrāfiskie, klīniskie un hemodinamiskie  
rādītāji dažādos nacionālajos un multinacionālajos PH reģistros Eiropā**

Reģistrs	NYHA II/III/IV, %	6MIT, m	RAP, mmHg	mPAP, mmHg	PVR, VU	PCWP, mmHg	CI, L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup>
Latvijas	26/65/7	322 ± 122	11 ± 7	49 ± 18	8 ± 5	12 ± 4	2,4 ± 0,7
Portugāles (Baptista et al., 2013)	27/51/20	–	8 ± 6	51 ± 18	11 ± 7	10 ± 4	2,7 ± 1,1
REHAP (Escribano– Subías et al., 2012)	31 <sup>a</sup> /58/11	363 ± 120	9 ± 5	54 ± 16	12 ± 6	–	2,6 ± 0,9
Zviedrijas (Radegran et al., 2016)	21/68/9	280 (224) <sup>b</sup>	7 (6) <sup>b</sup>	45 (16) <sup>b</sup>	9 (6) <sup>b</sup>	8 (5) <sup>b</sup>	2,4 (1,0) <sup>b</sup>
Dānijas (Korsholm et al., 2015)	30 <sup>a</sup> /62/8	328 ± 131	10 ± 6	49 ± 15	10 ± 7	11 ± 5	2,4 ± 0,9
Šveices (Mueller– Mottet et al., 2015)	24/57/17	362 ± 137	9 ± 4	48 ± 15	9 ± 6	12 ± 7	2,5 ± 0,8
Gi–PH–Reg (Gall et al., 2017)	19/59/22	325 ± 126	8 ± 6	51 ± 16	11 (9) <sup>b</sup>	8 ± 4	2,3 ± 0,8

## 4.1. tabulas turpinājums

Reģistrs	NYHA II/III/IV, %	6MIT, m	RAP, mmHg	mPAP, mmHg	PVR, VU	PCWP, mmHg	CI, L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup>
ASPIRE <sup>c</sup> (Hurdman et al., 2012)	-/64/14	-	10 ± 6	48 ± 13	10 ± 6	9 ± 3	2,7 ± 0,9
Lielbritānijas un Īrijas <sup>d</sup> (Ling et al., 2012)	16 <sup>a</sup> /67/17	292 ± 123	10 ± 6	54 ± 14	13 ± 6	9 ± 4	2,1 ± 0,7
Francijas (Humbert et al., 2006)	-/75 (III-IV)	329 ± 109	8 ± 5	55 ± 15	-	8 ± 3	2,5 ± 0,8
COMPERA <sup>e</sup> (Hoepfer et al., 2013)	9/75/16	293 ± 126	8 ± 5	44 ± 12	10 ± 6	10 ± 3	2,2 ± 0,7

<sup>a</sup> – I–II NYHA klase, <sup>b</sup> – dati attēloti kā mediāna (starpkvartīļu amplitūda), <sup>c</sup> – pacienti ar plaušu venookluzīvo slimību (n = 2) netika iekļauti analizē, <sup>d</sup> – IPAH, HPAH un ar anoreksigēnu lietošanu asociēta PAH, <sup>e</sup> – tikai IPAH pacienti

CI – sirds minūtes indekss, HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens, NYHA FK – Ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase, PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, RAP – labā priekškambara spiediens, WU – Vuda vienības, 6MIT – sešu minūšu iešanas tests

Tā kā visi pētījumi bija prospektīvi veidoti, tajos lielākoties tika iekļauti tikai incidenti pacienti, tomēr REHAP, Francijas, Šveices un Gi-Ph-Reg reģistros daļa pētījuma pacientu bija prevalenti, respektīvi, daļai pacientu PH diagnoze bija noteikta jau pirms viņu iekļaušanas attiecīgajā reģistrā. Prevalento pacientu proporcija iepriekšminētajos reģistros svārstījās no 3 % līdz pat 84 %. Kopumā šajā analizē iekļautie pētījumi bija veikti laikposmā starp 1993. gadu un 2016. gadu un pētījumu ilgums bija no 1 līdz 18,6 gadiem.

Analizējot pacientu sadalījumu starp PAH un HTEPH grupām (neaplūkojot pētījumus, kas atsevišķi analizējuši tikai PAH vai HTEPH grupu),

ir redzams, ka šādos jauktu reģistru pētījumos PAH pacientu ir vairāk nekā HTEPH pacientu: PAH pacientu īpatsvars bija no 33 % Gi-PH-Reg reģistra publikācijā līdz 84 % REHAP reģistra publikācijā. Savukārt, aplūkojot pētījumus, kuros tika iekļauti PAH pacienti, un pacientu sadalījumu pa PAH apakšgrupām, ir redzams, ka, lai gan proporcija mainās, visos reģistros visvairāk pacientu ir ar IPAH. Turklāt atsevišķi reģistri (no kuriem nozīmīgākais ir multinacionālais COMPERA reģistrs) veic tikai IPAH pacientu pētīšanu. Pēc pacientu skaita otro un trešo vietu ieņem PAH-CTD un PAH-CHD grupas: PAH-CTD biežāk bija sastopama Portugāles, Zviedrijas (SPAHR), Gi-PH-Reg un Francijas reģistru publicētajos datos (attiecīgi 26 %, 31 %, 21 % un 16 % no visiem PAH pacientiem), savukārt PAH-CHD – Latvijas, REHAP, Dānijas un ASPIRE reģistru pētījumos (attiecīgi 38 %, 36 % un 33 % no visiem PAH pacientiem). It jāatzīmē, ka REHAP, Gi-PH-Reg un Francijas reģistros ievērojama PAH pacientu daļa (> 20 % PAH pacientu) nepiederēja ne pie vienas no iepriekšminētajām trīs biežākajām PAH apakšgrupām – IPAH, CTD-PAH, CHD-PAH, un tajos visvairāk pacientu bija ar PoPH (attiecīgi 6 %, 7 % un 10 % no visiem PAH pacientiem). Salīdzinājumam: šajā darbā aplūkotajā pētījumā citas PAH apakšgrupas veidoja vien 4 % no kopējā PAH pacientu skaita (tai skaitā PoPH bija vien 3 % no kopējā PAH pacientu skaita).

Aplūkojot pētījumus, kuros tika iekļauti HTEPH pacienti, ir redzams, ka HTEPH proporcija visu pētījumu pacientu vidū ir samērā mainīga, izņemot starptautisko HTEPH reģistru un REHAP, Lielbritānijas un Īrijas reģistru pētījumus, kas ir veidoti tikai HTEPH pacientu izpētei un kuros HTEPH pacientu proporcija ir 100 %. Pārējos reģistros tā svārstās – no mazākās (16 %) jauktajā REHAP reģistra pētījumā, 18 % ASPIRE reģistrā un līdz pat 42 % Portugāles reģistra publicētajos datos. HTEPH reģistru dati apkopoti tabulā 4.2.

**HTEPH pacientu demogrāfiskie, klīniskie un hemodinamiskie rādītāji dažādos nacionālajos un multinacionālajos PH reģistros Eiropā**

Reģistrs		vec. (gadi)	NYHA II/III/IV, %	6MIT, m	RAP, mm Hg	mPAP, mm Hg	PVR, WU	CI, L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup>
Latvijas	Visi HTEPH pac.	59 ± 17	16/75/9	274 ± 111	13 ± 8	51 ± 15	10 ± 5	2,0 ± 0,6
Portugāles (Baptista et al., 2013)	Visi HTEPH pac.	60 ± 13	21/46/32	–	11 ± 5	47 ± 10	11 ± 6	2,5 ± 1,1
REHAP (Escribano– Subías et al., 2016)	PEA	50 (24) <sup>a</sup>	28 <sup>b</sup> /68/4	400 (185) <sup>a</sup>	–	48 ± 13	9 (7) <sup>a</sup>	–
	Nav PEA	69 (20) <sup>a</sup>	30 <sup>b</sup> /62/9	320 (197) <sup>a</sup>	–	45 ± 12	8 (7) <sup>a</sup>	–
Zviedrijas (Radegran et al., 2016)	Visi HTEPH pac.	70 ± 14	20/73/8	345 (198) <sup>a</sup>	7 (7) <sup>a</sup>	46 (17) <sup>a</sup>	9 (5) <sup>a</sup>	2,2 (1,0) <sup>a</sup>
Šveices (Mueller– Mottet et al., 2015)	Visi HTEPH pac.	63 ± 14	–	365 ± 138	9 ± 6	45 ± 12	10 ± 6	2,3 ± 0,6
Gi–PH– Reg (Gall et al., 2017)	Visi HTEPH pac.	62 ± 13	15/60/25	308 ± 116	8 ± 5	44 ± 13	9 (7) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6

## 4.2. tabulas turpinājums

Reģistrs		vec. (gadi)	NYHA II/III/IV, %	6MIT, m	RAP, mm Hg	mPAP, mm Hg	PVR, WU	CI, L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup>
ASPIRE (Hurdman et al., 2012)	Visi HTEPH pac.	61 ± 15	—/70/17	—	11 ± 6	48 ± 11	9 ± 5	2,5 ± 0,7
Lielbritānijas un Īrijas (Cannon et al., 2016)	PEA	57 ± 15	9/68/23	260 ± 126	—	47 ± 11	10 ± 5	—
Starpt. HTEPH (Delcroix et al., 2016a)	PEA	60	19 <sup>b</sup> /69/1 2	340 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	48 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	2,2 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> – dati attēloti kā mediāna (starpkvartīļu amplitūda), kur tas ir iespējams. <sup>b</sup> – I–II NYHA FK,

CI – sirds minūtes indekss, HTEPH – hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens, NYHA FK – Ņujorkas sirds asociācijas funkcionālā klase, PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, RAP – labā priekškambara spiediens, WU – Vuda vienības, 6MIT – sešu minūšu iešanas tests

Kopumā PAH zemākā noteiktā incidence svārstījās no 0,9 gadījumiem/MI ASPIRE reģistra populācijā līdz 13,7 gadījumiem/MI Latvijā 2016. gadā. ASPIRE reģistrā tika ziņoti arī zemākie IPAH incidences rādītāji – atsevišķos gados incidence bijusi vien 0,3 gadījumi/MI. Viszemākā noteiktā PAH prevalence ir bijusi Francijā – 15 gadījumu/MI, tomēr ir jāievēro, ka Francijas reģistrs ziņoja tikai par viena gada laikā iekļautajiem pacientiem, tādējādi patiesā PAH prevalence šajā valstī visticamāk ir krietni lielāka. Otrie zemākie PAH prevalences rādītāji ir novēroti Spānijā – 16 gadījumu/MI,



savukārt augstākā PAH prevalence – Zviedrijā (49 gadījumi/MI) un Latvijā (45,7 gadījumi/MI).

Par HTEPH incidenci un (vai) prevalenci ziņoja vien 4 reģistri. HTEPH incidence bija aptuveni trīs reizes zemāka nekā PAH incidence – tā svārstījās no 0,3–3,7 gadījumiem/MI ASPIRE reģistra populācijā līdz 5,1 gadījumam/MI Latvijā. Viszemākā noteiktā HTEPH prevalence tika ziņota Spānijā – 3,2 gadījumi/MI, visaugstākā – Zviedrijā – 19 gadījumu/MI.

Salīdzinot šā pētījuma datus ar sistemātiskā literatūras apskatā iegūtajiem mūsdienu Eiropas PH reģistru pētījumu datiem, ir redzams, ka PH diagnozes jeb pacientu iekļaušanas kritēriji aplūkotajos pētījumos ir bijuši vienoti, jo tikuši balstīti uz starptautiski atzītām PH ekspertu komisijas veidotām vadlīnijām, lai gan pašas vadlīnijas, ievērojot atlasīto pētījumu plašo laika diapazonu, laika gaitā ir nedaudz mainījušās (Poscia, 2004).

Promocijas darbā iekļauto pacientu dzimuma un vecuma struktūra, kā arī to proporcionālais sadalījums pēc PH grupām un apakšgrupām būtiski neatšķiras no Eiropas datiem, un, līdzīgi kā citviet Eiropā, PH pacienti Latvijā lielākoties tiek diagnosticēti ar jau smagi noritošu plaušu hipertensiju, ko apliecina gan sliktais funkcionālais stāvoklis (lielākā pacientu daļa ir III–IV NYHA FK, zems 6MIT rezultāts), gan hemodinamiskie rādītāji diagnozes brīdī (augsts RAP, mPAP, PVR, zems CO, CI).

Tikai 16 % darbā aplūkotajā pētījumā iekļauto HTEPH pacientu tika veikta pulmonālā endarterektomija (PEA), un tas pacientu proporcijas ziņā ir starp zemākajiem rādītājiem Eiropā, savukārt absolūtos skaitļos tas nozīmē vien 7 veiktas PEA procedūras 9 gadu laikā. Tas ir skaidrojams ar operācijas augstajām izmaksām (ap 40 000 eiro) un nepietiekamo finansiālo atbalstu no Latvijas valsts puses, kaut gan pozitīvais PEA efekts uz pacientu dzīves kvalitāti un dzīvildzi ir zinātniski pierādīts, turklāt sekmīgas PEA gadījumā pacients var tikt izārstēts un viņam vairs nav jālieto PH specifiskā terapija, kas Latvijā vienam pacientam izmaksā vairāk nekā 10 000 eiro gadā, neskaitot hospitalizācijas un

citū izmeklējumu izmaksas, kas nereti ir nepieciešamas HTEPH un PH pacientiem (Galie et al., 2016).

PAH un HTEPH ir slimības ar atšķirīgiem patoģenētiskajiem mehānismiem un nelabvēlīgu ietekmi uz pacientu dzīvildzi. Pēdējo 20 gadu laikā ir atklātas piecas patoģenētisko medikamentu grupas, kas būtiski ir izmainījušas šo pacientu prognozi, tomēr pacientu dzīvildze joprojām ir zema.

Pašreizējie modeļi PH pacientu dzīvildzes prognozēšanā ir nepilnīgi, tāpēc ir jāturpina pētīt PH pacientu dzīvildzi ietekmējošos prognostiskos faktorus, lai identificētu pacientus, kuriem ir nepieciešama rūpīgāka novērošana un, iespējams, arī terapijas intensificēšana.

## SECINĀJUMI

1. Zemākā noteiktā PAH incidence 2016. gadā Latvijā bija 13,7 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju; prevalence uz 2016. gada decembri – 45,7 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju. Zemākā noteiktā HTEPH incidence 2016. gada decembrī bija 5,1 gadījums uz 1 miljonu iedzīvotāju, prevalence – 15,7 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju.
2. Kopējā viena gada dzīvildze PAH grupā bija 88 %, HTEPH – 84 %. Trīs un piecu gadu dzīvildze PAH grupā bija 73 % un 58 %; HTEPH grupā – 76 % un 44 %.
3. Pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem tika identificēti divi statistiski nozīmīgi palielinātas mirstības riska kritēriji: zems 6 minūšu iešanas testa rezultāts (īpaši – < 300 m) un palielināts spiediens labajā priekškambarī, kas daļēji apstiprina pētījuma hipotēzi. Abi šie rādītāji statistiskajā analizē tika apstiprināti kā neatkarīgi mirstības riska faktori. Hroniskās tromboemboliskās pulmonālās hipertensijas grupā darba rezultātā tika identificēti trīs statistiski nozīmīgi palielinātas mirstības riska kritēriji: mazāks vecums ( $\leq 65$  gadi), augstāks vidējais spiediens plaušu artērijās, kā arī lielāka pulmonālās vaskulārās rezistences vērtība.
4. Analizējot PAH apakšgrupas, tika secināts, ka ar iedzimtu sirdskaiti asociētas pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem ir vairāk nekā uz pusi mazāks risks nomirt, salīdzinot ar idiopātiskās pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem, savukārt ar saistaudu slimībām asociētas pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem tika novērota tendence uz lielāku mirstības risku, salīdzinot ar idiopātiskās PAH pacientiem; šie dati apstiprina pētījuma hipotēzi.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166 (1), 111–7.
2. Baptista, R., Meireles, J., Agapito, A., Castro, G., da Silva, A., Shiang, T. (2013). Pulmonary hypertension in Portugal: first data from a nationwide registry. *BioMed research international*, 2013, 489574.
3. Barst R. J., C. L. (2013). Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*, 144 (1), 160–8.
4. Cannon, J. E., Su, L., Kiely, D. G., Page, K., Toshner, M., Swietlik, E., et al. (2016). Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary Endarterectomy: Results from the United Kingdom national cohort. *Circulation*, 133, 1761–71. doi: 10.1161/Circulation, AHA.115.019470.
5. D'Alonzo, G. E. (1991). Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of Internal Medicine*, 115 (5), 343–9.
6. Delcroix, M., Lang, I., Pepke-Zaba, J., Jansa, P., D'Armini, A., Snijder, R., et al. (2016). Long-Term Outcome of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results from an International Prospective Registry. *Circulation*, 133 (9), 859–871.
7. Delcroix, M., Kerr, K., Fedullo, P. (2016). Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Annals of American Thoracic Society*, 13 Suppl. 3, S201–6.
8. Escribano-Subías, P., Blanco, I., López-Meseguer, M., Lopez-Guarch, C., Roman, A., Morales, P. (2012). Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. *European Respiratory Journal*, 40 (3), 596–603.
9. Escribano-Subías, P., Del Pozo, R., Román-Broto, A., Domingo Morera, J., Lara-Padrón, A., Elías Hernández, T. (2016). Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From expert centers to a nationwide perspective. *International Journal of Cardiology*, 203, 938–944.
10. Farber, H. W. (2015). Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*, 148 (4), 1043–54.
11. Galiè, N., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., et al. (2016). 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): Endor. *European Heart Journal*, 37 (1), 67–119.
12. Galiè, N., Torbicki, A., Barst, R., Dartevelle, P., Haworth, S., et al. (2004). Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 24, 2243–78.
13. Gall, H., Felix, J. E., Schneck, F. K., Milger, K., Sommer, N., Voswinckel, R., et al. (2017). The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in Pulmonary Hypertension Subgroups. *J. Hear Lung Transplant.*, In press. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.016>.

14. Hachulla E., G. V. (2005). Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheumatology*, 52, 3792–800.
15. Hoepfer, M. M., Huscher, D., Ghofrani, H. A., Delcroix, M., Distler, O., Schweiger, C., et al. (2013). Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *International Journal of Cardiology*, 168, 871–80. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026.
16. Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V., et al. (2006). Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173 (9), 1023–1030.
17. Hurdman, J., Condliffe, R., Elliot, C., Davies, C., Hill, C., Wild, J., et al. (2012). ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a. *European Respiratory Journal*, 39 (4), 945–955.
18. Jansa P., J. J.–H. (2014). Epidemiology and long–term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulmonary Medicine*, 14, 45.
19. Korsholm, K., Andersen, A., Kirkfeldt, R. E., Hansen, K. N., Mellemkjær, S., Nielsen–Kudsk, J. E. (2015). Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark. *Pulmonary Circulation*, 5, 364–9. doi: 10.1086/681270.
20. Ling, Y., Johnson, M. K., Kiely, D. G., Condliffe, R., Elliot, C. A., Gibbs, J. S. R., et al. (2012). Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: Results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186, 790–6. doi: 10.1164/rccm.201203–0383OC.
21. McGoon M. D., M. D. (2012). REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *European Respiratory Review*, 21 (123), 8–18.
22. Montani D., G. S. (2013). Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6 (8), 97.
23. Mukerjee D., S. G. (2003). Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Annals of Rheumatoid Diseases*, 1088–93.
24. Mueller–Mottet, S., Stricker, H., Domenighetti, G., Azzola, A., Geiser, T., Schwermann, M., et al. (2015). Long–term data from the swiss pulmonary hypertension registry. *Respiration*, 89, 127–40. doi: 10.1159/000370125.
25. Nauser, T. S. (2001). Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *American Family Physician*, 63 (9), 1789–98.
26. Olsson K. M., N. N. (2013). Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, 167 (5), 2300–2305.
27. Peacock A. J., M. N. (2007). An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 3 (1), 104–109.
28. Poscia, R., Ghio, S., D’Alto, M., Vitulo, P., Mulè, M., Albera, C., et al. (2004). „Real–life” information on pulmonary arterial hypertension: the iPHnet Project. *Current Medical Research and Opinion*, 30, 2409–14. doi: 10.1185/03007995.2014.960514.

29. Radegran, G., Kjellstrom, B., Ekmechag, B., Larsen, F., Rundqvist, B., Blomquist, S., et al. (2016). Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 50 (4), 243–250.
30. Sitbon O., L.-C. C. (2008). Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177, 108–113.
31. Skride, A., Sablinskis, K., Avidan, Y., Rudzitis, A., & Lejnieks, A. (2017). Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: Insights from Latvian PAH registry. *European Journal of Internal Medicine*, 40, e13–e14.
32. Skride, A., Sablinskis, K., Lejnieks, A., & Rudzitis, A. (2016). Pulmonary hypertension in adults with congenital Heart disease: First data from Latvian PAH registry. *European Journal of Internal Medicine*, 36, e20–e21.
33. Skride, A., Sablinskis, K., Rudzitis, A., Lesina, K., & Lejnieks, A. (2016). First data from Latvian chronic thromboembolic pulmonary hypertension registry. *European Journal of Internal Medicine*, 32, e23–e24.
34. Sofer A., R. M. (2017). A systematic review of transition studies of pulmonary arterial hypertension specific medications. *Pulmonary Circulation*, 7 (2), 326–338.
35. Yang, X., Mardekian, J., Sanders, K., Mychaskiw, M., & Thomas, J. (2013). Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: A systematic review of the literature. *Clinical Rheumatology*, 32 (10), 1519–1531.

# PUBLIKĀCIJAS UN TĒZES

## Publikācijas par zinātnisko tēmu

1. Skride, A., Sablinskis, M., Sablinskis, K., Lesina, K., Lejnieks, A., Lejniece, S. Pulmonary arterial hypertension in a patient treated with dasatinib: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2017, Dec, 11(1):362
2. Skride, A., Sablinskis, K., Avidan, Y., Rudzītis, A., Lejnieks, A. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: Insights from Latvian PAH registry. *European Journal of Internal Medicine*, 2017, May, 40, e13–e14.
3. Skride, A., Sablinskis, K., Lejnieks, A., Rudzītis, A. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: First data from Latvian PAH registry. *European Journal of Internal Medicine*, 2016, Dec, 36, e20–e21.
4. Skride, A., Upmale, S., Sablinskis, K., Rudzītis, A., Lejnieks, A. Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Adult Congenital Heart Disease, when Inoperable becomes Operable: A Case Report. *Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine*, 2016, 6:3, 1–3.
5. Skride, A., Sablinskis, K., Rudzītis, A., Lesina, K., Lejnieks, A. First data from Latvian chronic thromboembolic pulmonary hypertension registry. *European Journal of Internal Medicine*, 2016, Jul, 32, e23–4.
6. Skride, A., Sablinskis, K., Klepetko, W., Lang, I. Choriocarcinoma mimicking chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 2016, May 7, 37 (18), 1480.
7. Skride, A., Šablinskis, K., Lesiņa, K., Rudzītis, A., Hroniskas trombemboliskas plaušu hipertensijas Latvijas pacientu reģistra septiņu gadu dati. RSU Zinātniskie raksti. Medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas 2015. 2016, 72.–79. lpp.
8. Leibuss, R., Kalejs, M., Skride, A., Bekkers, M., Ozolina, A., Stradins, P., Strike, E., Lācis, R. Anaesthesia Management with Deep Hypothermia and Circulatory Arrest During Surgery for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / Anestēzija pie plaušu artērijas endarterektomijas dziļā hipotermijā ar cirkulācijas apturēšanu. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences Section B: Natural Exact and Applied Sciences*, Dec 2014.
9. Skride, A., Sablinskis, K., Rudzītis, A., Lesina, K. First Lung Transplantation on a Latvian patient with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension (case report). *Acta Chirurgica Latviensis*, 2014 (14/2), 59–61.

## Ziņojumi starptautiskos kongresos un konferencēs par darba tēmu

1. Kigitovica, D., Gibietis, V., Vitola, B., Strautmane, S., Skride, A. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension mimics acute pulmonary embolism. 3rd Cardio Update Europe 2017. 29.06.–1.07.2017. Prague, Czech Republic. Tēzes.
2. Miliauskas, S., Skride, A., Altraja, A., Ly, A., Kaleinikovaite, L., Tammekivi, K., Ereminiene, E., Rudzitis, A. Management of Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in the Baltic States. Nordic–Baltic Congress of Cardiology 2017. June 1–3 2017. Vilnius, Lithuania. Medicina, 53 (suppl. 1), 2017, pp. 54–55. Tēzes.
3. Skride, A., Dzelve, P. Changes in exercise capacity in patients with primary diagnosed PAH–CHD: First results in a 12–month prospective study. Nordic–Baltic Congress of Cardiology 2017. June 1–3 2017. Vilnius, Lithuania. Medicina, 53 (suppl. 1), 2017, p. 94. Tēzes.
4. Skride, A., Sablinskis, K. Case report – A case of portopulmonary hypertension. 4th Scientific Seminar on Pulmonary Hypertension – “Connecting expertise in a rare disease in 2016”. December 8–9 2016. Copenhagen, Denmark. Mutiska uzstāšanās.
5. Skride, A. Case report – Choriocarcinoma mimicking chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 10th Pulmonary Hypertension Academy. September 21–22 2016. Vienna, Austria. Mutiska uzstāšanās.
6. Skride, A., Rudzitis, A. First lung transplantation on a Latvian patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension – case report. 3rd Scientific Seminar on Pulmonary Hypertension – “Connecting expertise in a rare disease in 2015”. December 10–11 2015. Lund, Sweden. Mutiska uzstāšanās.
7. Skride, A., Rudzitis, A., Lesina, K., Belovs, A. Case presentation of the first lung transplantation on a Latvian patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Nordic–Baltic Congress of Cardiology 2015. Tallinn, Estonia. Cardiology, 131 (suppl. 1), 2015, p. 30. Tēzes.
8. Skride, A., Lesina, K., Binans, H., Rudzitis, A. First data from Latvian chronic thromboembolic pulmonary hypertension register. Nordic–Baltic Congress of Cardiology 2015. Tallinn, Estonia. Cardiology, 131 (suppl. 1), 2015, pp. 41–42. Tēzes.
9. Skride, A., Rudzitis, A., Kalejs, M., Lesina, K. Outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients in Latvia. Nordic–Baltic Congress of Cardiology 2015. Tallinn, Estonia. Mutisks referāts.
10. Skride, A., Kalejs, M., Lesina, K., Rudzitis, A. Outcomes of Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients in Latvia. RSU zinātniskā konference. Rīga, 2015. gada 26.–27. marts. Tēzes.
11. Skride, A., Rudzitis, A., Lesiņa, K., Krauča, I. Hroniska trombemboliska plaušu hipertensija: Latvijas reģistra dati. RSU zinātniskā konference. Rīga, 2015. gada 26.–27. marts. Tēzes.
12. Kigitoviča, D., Dručka, E., Belovs, A., Skride, A. Labā kambara funkcijas izvērtējums pacientiem ar akūtu plaušu trombemboliju. RSU zinātniskā konference. Rīga, 2015. gada 26.–27. marts. Tēzes.



13. Vilde, R., Skride, A., Sablinskis, K., Lejnieks, A. Portopulmonary hypertension data from Latvian Registry. VII Latvian Gastroenterology Congress with international participation. 05.12.2015. Rīga, Latvia. Tēzes.
14. Biederman, A, Kalejs, M., Sablinskis, K., Skride, A. First Pulmonary Endarterectomy in Latvia. Pulmonary Hypertension Association's International PH Conference and Scientific Sessions June 2014, Ind., USA. Tēzes.
15. Leibuss, R., Kalejs, M., Ozolina, A., Skride, A., Stradins, P., Strike, E., Lacis, R. Case Presentation of Anaesthesia Management with Deep Hypothermic Circulatory Arrests During Pulmonary Thromboendarterectomy. RSU 13. zinātniskā konference; 2014. gada 10.–11. aprīlis, Rīga. Tēzes.
16. Skride, A., Šablinskis, K., Zariņa, L., Rudzītis, A. Hroniskas tromboemboliskas plaušu hipertensijas epidemioloģija Latvijā. RSU 13. zinātniskā konference. 2014. gada 10.–11. aprīlis, Rīga. Tēzes.
17. Skride, A., Rudzītis, A., Akermane, R., Viksne, S. Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension in Latvia. 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension. February 27–28 / March 1, 2013. Nice, France. Tēzes.
18. Rozenbergs, A., Fijalkowska, A., Skride, A., Tomkiewitz–Pajak, L. A 69–year old woman with atrial septal defect, coronary heart disease and pulmonary arterial hypertension. ESC Congress. Orphan Diseases Project Workshop. 30 August, 2011. Paris, France. Mutiska uzstāšanās.
19. Skride, A., Rudzītis, A., Zakke, I., Ērglis, A. Agrīna pulmonālās arteriālās hipertensijas diagnostika sistēmas sklerodermijas slimniekiem. RSU zinātniskā konference; 2011. gada 14.–15. aprīlis, Rīga. Tēzes.
20. Skride, A., Rudzītis, A., Zakke, I., Ērglis, A. Slodzes tolerances uzlabošanās pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem terapijā, lietojot sildenafilu. RSU zinātniskā konference; 2011. gada 14.–15. aprīlis, Rīga. Tēzes.
21. Skride, A., Rudzītis, A., Zakke, I., Erglis, A. Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension in Latvia. PHA's International Pulmonary Hypertension Conference & Scientific sessions. June 25–27, 2010. Garden Groove, California, USA. Tēzes.
22. Skride, A., Rudzītis, A., Zakke, I., Ērglis, A. Pulmonālās arteriālās hipertensijas prevalence Latvijā. RSU zinātniskā konference; 2010. gada 18.–19. marts, Rīga. Tēzes.

## PATEICĪBAS

Promocijas darba autors izsaka vislielāko pateicību:

darba vadītājam profesoram Aivaram Lejniekam par vērtīgiem padomiem un atbalstu promocijas darba tapšanas laikā;

darba zinātniskajam vadītājam profesoram Andrejam Ērglim par atbalstu, strukturētajiem padomiem un atbalstu reto slimību projektu īstenošanā;

profesorei Sandrai Lejniecei;

VSIA „Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca” Latvijas Kardioloģijas centra kolektīvam, īpaši – maniem kolēģiem Dr. Aināram Rudzītim, *Dr. med.* Indulim Kumsāram, virsmāsai Aļonai Grāvei un medmāsai Dacei Venenai;

kolēģiem – radiologiem Dr. Ligitai Zvaigznei, Dr. Zandai Krastiņai, Dr. Ilzei Priedītei; reimatologiem Dr. Initai Buliņai, Dr. Jūlijai Zepai, Dr. Santai Miķēnai; pulmonoloģei Zaigai Kravalei; ehokardiogrāfijas speciālistei Gintai Kamzolai – par profesionālām konsultācijām;

maniem kolēģiem un draugiem Austrijā – profesorei Irenei Langai (*Irene Lang*), profesoram Valteram Klepetko (*Walter Klepetko*), profesoram Šarokham Taghavi (*Shahrokh Taghavi*); Polijā – profesoram Andžejam Bedermanam (*Andrzej Biederman*);

kolēģiem Dr. Kristapam Šablinskim un Dr. Danai Kigitovičai par palīdzību pacientu datu apkopošanā.

Sirsnīgs paldies manai ģimenei un draugiem par atbalstu, izturību un izpratni doktorantūras studiju un promocijas darba tapšanas laikā.