

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS  
MEDICINOS AKADEMIJA

**Lina Padervinskienė**

**ŠIRDIES SKILVELIŲ FUNKCIJOS,  
MECHANIKOS IR PLAUČIŲ ARTERIJŲ  
POKYČIŲ PROGNOZINĖ VERTĖ  
ESANT IKIKAPILIARINEI  
PLAUTINEI HIPERTENZIJAI:  
ŠIRDIES MAGNETINIO REZONANSO  
TOMOGRAFIJOS TYRIMO DUOMENYS**

Daktaro disertacija  
Medicinos ir sveikatos mokslai,  
medicina (M 001)

Kaunas, 2020

Disertacija rengta 2014-2020 metais Lietuvos sveikatos mokslų universitete Medicinos akademijoje Radiologijos klinikoje.

**Mokslinė vadovė**

prof. dr. Eglė Ereminienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001)

**Konsultantai**

prof. dr. Algidas Basevičius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Skaidrius Miliauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

**Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos medicinos mokslo krypties taryboje:**

**Pirmininkas**

prof. dr. Edgaras Stankevičius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

**Nariai:**

prof. dr. Laimas Virginijus Jonaitis (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

doc. dr. Margarita Pileckytė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

dr. Sigita Glaveckaitė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. habil. dr. Marcin Kurzyna (Medicinos magistrantūros centras (Lenkija), medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2020 m. rugsėjo 9 d. 11 val. LSMU Naujausių farmacijos ir sveikatos technologijų centro A-202 auditorijoje.

Adresas: Sukilėlių pr. 13, LT-50166, Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES  
MEDICAL ACADEMY

**Lina Padervinskienė**

**PROGNOSTIC VALUE  
OF BIVENTRICULAR FUNCTION,  
MECHANICS AND PULMONARY  
ARTERY CHANGES IN PRECAPILLARY  
PULMONARY HYPERTENSION:  
CARDIOVASCULAR MAGNETIC  
RESONANCE IMAGING STUDY**

Doctoral Dissertation  
Medical and Health Sciences,  
Medicine (M 001)

Kaunas, 2020

Dissertation has been prepared at the Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Department of Radiology during the period of 2014–2020.

### **Scientific Supervisor**

Prof. Dr. Eglė Ereminienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Medical and Health Sciences, Medicine (M 001).

### **Scientific Consultants:**

Prof. Dr. Algirdas Basevičius (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Medical and Health Sciences, Medicine (M 001);

Prof. Dr. Skaidrius Miliauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Medical and Health Sciences, Medicine (M 001).

### **Dissertation is defended at the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy:**

#### **Chairman**

Prof. Dr. Edgaras Stankevičius (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Medical and Health Sciences, Medicine (M 001).

#### **Members:**

Prof. Dr. Laimas Virginijus Jonaitis (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Medical and Health Sciences, Medicine (M 001);

Assoc. Prof. Dr. Margarita Pileckytė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Medical and Health Sciences, Medicine (M 001);

Dr. Sigita Glaveckaitė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine (M 001);

Prof. Habil. Dr. Marcin Kurzyna (Centre of Postgraduate Medical Education (Poland), Medical and Health Sciences, Medicine (M 001).

Dissertation will be defended at the open session of Medical Research Council of Lithuanian University of Health Sciences on September 9th, 2020 at 11 a.m. in A-202 auditorium at Faculty of Pharmacy of Lithuanian University of Health Sciences

Address: Sukilėlių pr. 13, LT-50166, Kaunas.

# TURINYS

SANTRUMPOS .....	7
ĮVADAS .....	8
Naujumas ir praktinė vertė.....	9
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI .....	10
1.1. Darbo tikslas .....	10
1.2. Darbo uždaviniai .....	10
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	11
2.1. Plaučių arterijų ir širdies skilvelių anatomiciniai, fiziologiniai ir funkciniai ypatumai sveikiems ir esant plautinei hipertenzijai.....	11
2.2. Plautinės hipertenzijos epidemiologija.....	
2.2.1. Plaučių arterinės hipertenzijos epidemiologija .....	12
2.2.2. Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos epidemiologija.....	13
2.3. Plautinės hipertenzijos diagnostikos ypatumai.....	14
2.3.1. Echokardiografinis tyrimas.....	16
2.3.2. Dešiniųjų širdies dalių invazinis hemodinaminis tyrimas.....	17
2.3.3. Širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas.....	18
2.3.4. Šešių minučių ėjimo testas .....	23
2.3.5. N-terminalinio B-tipo natriuretinio peptido biožymens koncentracijos kraujo serume tyrimas .....	23
3. DARBO METODIKA .....	25
3.1. Tiriamųjų pacientų grupė .....	25
3.1.1. Pacientų įtraukimo kriterijai .....	27
3.1.2. Pacientų neįtraukimo kriterijai .....	27
3.1.3. Tyrimo nutraukimo kriterijai .....	28
3.1.4. Tiriamųjų imties skaičiavimas.....	28
3.2. Pacientų atranka ir ištyrimas .....	29
3.3. Taikytas gydymas .....	30
3.4. Dopleroechokardiografijos tyrimo metodika .....	30
3.5. Širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo atlikimo metodika.....	31
3.5.1. ŠMRT tyrimo vaizdų gavimo principai .....	32
3.5.1.1. Apžvalginiai topografiniai vaizdai.....	32
3.5.1.2. Širdies judesio sekų vaizdai .....	33
3.5.1.3. Plaučių arterijos judesio vaizdai .....	34
3.5.1.4. Vėlyvojo kontrastinės medžiagos kaupimosi vaizdai .....	34
3.5.2. Širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo parametrų matavimas.....	34
3.5.2.1. Vėlyvojo gadolinio kaupimosi miokarde vertinimas .....	36
3.5.3. Miokardo kontūrų žymėjimo vertinimas .....	36
3.6. NT-proBNP tyrimo atlikimo ypatumai .....	39
3.7. Šešių minučių ėjimo testo atlikimo ypatumai .....	39
3.8. Dešiniųjų širdies ertmių kateterizacijos tyrimo atlikimo ypatumai.....	39
3.9. Duomenų registravimas ir kaupimasis .....	39
3.10. Rezultatų statistinės analizės metodai .....	40
4. REZULTATAI .....	41
4.1. Bendrosios tyrimo imties charakteristika .....	41

4.2. Dešiniojo ir kairiojo skilvelių tūrių, funkcijos ir mechanikos parametru palyginimas tarp ikikapiliarine plautine hipertenzija sergančių ir kontrolinės grupės pacientų .....	42
4.3. Skilvelių funkcijos ir deformacijos rodmenų bei biožymenų koreliacijos vertinimas.....	43
4.4. Vienų ir trejų metų išgyvenamumo analizė, esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai.....	44
4.4.1. Klinikinių parametru įtaka išgyvenamumui .....	41
4.4.2. Širdies skilvelių tūrių, funkcijos ir mechanikos pokyčių įtaka vienų metų išgyvenamumui .....	49
4.4.3. Plaučių arterijų ploto ir elastingumo pokyčių svarba vienų metų išgyvenamumui.....	50
4.4.4. Miokardo deformacijos rodiklių palyginimas atsižvelgiant į vienų metų išgyvenamumą.....	52
4.4.5. Širdies skilvelių tūrių, funkcijos ir mechanikos pokyčių įtaka trejų metų išgyvenamumui .....	53
4.4.6. Plaučių arterijų parametru rezultatų vertinimas, atsižvelgiant į trejų metų išgyvenamumą .....	55
4.4.7. Miokardo deformacijos rodiklių palyginimas, atsižvelgiant į trejų metų išgyvenamumą .....	55
4.5. Širdies skilvelių tūrinių, funkcijos ir deformacijos parametru, plaučių arterijų standumo, klinikinių rodmenų bei biožymenų pokyčio per vienus metus vertinimas, atsižvelgiant į trejų metų išgyvenamumą.....	57
4.6. Vėlyvojo gadolinio kaupimosi palyginimas tarp išgyvenusių ir neišgyvenusių pacientų .....	60
4.7. SMRT skilvelių funkcijos, miokardo deformacijos rodmenų ir biožymenų ROC kreivių analizė išgyvenamumo prognozei įvertinti: slenkstinių verčių nustatymas, jų jautrumo ir specifiškumo vertinimas.....	60
4.8. Baigtiniai daugiaveiksnių logistinės regresijos analizės modeliai išgyvenamumui prognozuoti .....	65
5. REZULTATŲ APITARIMAS.....	67
5.1. Dešiniojo skilvelio parametru vertė ir jų aptarimas .....	67
5.2. Kairiojo skilvelio geometrijos, funkcijos ir deformacijos pokyčių svarba, esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai .....	72
5.3. Plaučių arterijų parametru vertė ir jų aptarimas .....	75
5.4. Miokardo vėlyvojo gadolinio kaupimosi vertės aptarimas.....	76
5.5. Bendrosios tyrimo imties klinikinės charakteristikos aptarimas .....	77
IŠVADOS.....	81
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS .....	82
SUMMARY .....	83
BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS .....	99
PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS IR JŲ KOPIJOS .....	115
PRIEDAI .....	138
CURRICULUM VITAE.....	147
PADEKA .....	149

## SANTRUMPOS

6MĖT	– šešių minučių ėjimo testas
BAĮ	– bendroji apsukinė įtampa
BIĮ	– bendroji išilginė įtampa
BMPR2	– morfogeninio baltymo II tipo receptorių genų mutacija (angl. <i>bone morphogenic protein receptor type II</i> )
BNP	– B tipo natriurezinis peptidas
DPA	– dešinioji plaučių arterija
DPr	– dešinysis prieširdis
DS	– dešinysis skilvelis
DSG	– diastolinis spaudimų gradientas
DŠK	– dešinėsios širdies kateterizavimas
NLT	– neląstelinis tūris (angl. <i>extracellular volume</i> )
EKD ir ERD	– Europos kardiologų ir respiratologų draugijos
EKG	– elektrokardiografija
ELISE	– imunoelektrochemoluminescencijos metodas
GDTi	– galinio diastolinio tūrio indeksas
GFG	– glomerulų filtracijos greitis
GSTi	– galinio sistolinio tūrio indekas
IF	– išstūmio frakcija
IKPH	– ikikapiliarinė plautinė hipertenzija
IPAH	– idiopatinė plaučių arterinė hipertenzija
JAL	– PAH – su jungiamojo audinio liga susijusi plaučių arterinė hipertenzija
KPA	– kairioji plaučių arterija
KPr	– kairysis prieširdis
KS	– kairysis skilvelis
LSIĮ	– laisvosios sienelės išilginė įtampa
LTPH	– lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija
MMi	– miokardo masės indeksas
MRT	– magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas
NT-proBNP	– N-galinio pro-B tipo natriurezinis peptidas
NYHA FK	– Niujorko širdies asociacijos funkcinė klasifikacija
PA	– plaučių arterija
PAH	– plaučių arterinė hipertenzija
PAS	– spaudimas plaučių arterijoje
PH	– plautinė hipertenzija
PKPS	– plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas
PKP	– plaučių kraujagyslių pasipriešinimas

## ĮVADAS

Ikikapiliarinė plautinė hipertenzija, kuriai priklauso plaučių arterinė hipertenzija ir lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTPH), yra reta heterogeniška patologija, kuriai būdingas plaučių smulkiųjų kraujagyslių remodeliavimasis, lemiantis spaudimo plaučių arterijoje ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimo didėjimą. Tobulėjant diagnostikos ir gydymo galimybėms, pagerėjo pacientų išgyvenamumas, tačiau prognozė vis tiek išlieka bloga. Europos Kardiologų ir Respiratologų draugijų gydymo gairės patofiziologinių ligos progresą apibrėžia skirstydamos pacientus į skirtingas rizikos grupes. Vadovaujantis rizikos įvertinimu, parenkamas ir tinkamiausias gydymo metodas. Šių pacientų rizika nustatoma atsižvelgiant į plaučių kraujotakos hemodinaminis parametrus, klinikinius simptomus, funkcinio pajėgumo duomenis, laboratorinių tyrimų rezultatus ir dopleroechokardiografijos tyrimo rodmenis (1). Širdies magnetinio rezonanso tomografijos (ŠMRT) tyrimas – neinvazinis tyrimas, leidžiantis tiksliai įvertinti dešiniojo skilvelio tūrius ir sistolinę funkciją tiek diagnozuojant ligą, tiek vertinant skiriamo gydymo veiksmingumą. Tačiau trūkstant duomenų į šiuolaikines gaires nėra įtraukti magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo parametrai rizikai įvertinti ir pacientų baigtims prognozuoti (2–3).

Pastaraisiais metais atsiranda vis daugiau mokslinių darbų, tiriančių prognozinę skirtingų ŠMRT parametrų vertę, esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai (4–6). Nustatoma, kad kasdieninėje praktikoje atliekamų doplerechokardiografijos ir kompiuterinės tomografijos tyrimų rezultatai gali būti priklausomi nuo tyrėjo, įrodžius mažesnę šių tyrimų jautrumą ir specifiškumą bei žinant, kad šių tyrimų vertinimą riboja ypatinga DS anatomija, ŠMRT gali tapti svarbiu tyrimu vertinant plautinę hipertenziją sergančių pacientų riziką, nustatant naujų gydymo metodų veiksmingumą, prognozuojant ligos baigtis. Klasikinio hemodinaminio parametro – spaudimo plaučių arterijos kamiene – negalima pamatuoti ŠMRT metodu. Atliktuose tyrimuose nurodoma, kad spaudimas plaučių arterijoje (PAS) nėra PAH prognozinis veiksnys, o išgyvenamumą lemia DS sistolinė funkcija.

DS funkcijos tikslus įvertinimas ŠMRT metodu tampa vis svarbesnis ligonių tyrimo ir gydymo protokoluose (5–7). Yra įrodymų, kad DS miokardo mechanikos pokyčiai gali būti nustatomi anksčiau negu išstūmio frakcijos sumažėjimas ir yra ankstyvos disfunkcijos požymis. Tačiau literatūroje dar trūksta duomenų apie ŠMRT metodu įvertintų dešiniojo skilvelio funkcijos ir mechanikos pokyčių įtaką prognozei, esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai. Apie tarpkilvelinės sąveikos nulemtos kairiojo skilvelio geometrijos, funkcijos ir mechanikos rodmenų įtaką šios grupės pacientų prognozei



duomenų yra itin mažai. Nedaug mokslinių darbų atlikta, tiriant skilvelių dydžių, funkcijos ir mechanikos pokyčius gydymo metu ir jų įtaką išgyvenamumui. Trūksta duomenų ir apie plaučių arterijų dydžių ir elastingumo prognozinę svarbą, esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai.

Atlikdami šį tyrimą, analizavome jau žinomus klinikinius mirštamumo veiksnius bei ieškojome naujų širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimu išanalizuotų dešiniojo ir kairiojo skilvelių geometrijos, funkcijos ir mechanikos pokyčių bei plaučių arterijų elastingumo parametrų, turinčių įtakos vienu ir treju metų pacientų mirštamumui. Vertinome šių parametrų pokyčius pacientui skiriant medikamentinį specifinį gydymą. Kartu su magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo metu apskaičiuotomis slenkstinėmis blogos prognozės parametrų vertėmis, analizavome sąsajas su biologiniais žymenimis, klinikiniais duomenimis.

### **Naujumas ir praktinė vertė**

Pasiekta didelių ikikapiliarinės plautinės hipertenzijos diagnozavimo ir gydymo laimėjimų, tačiau jos sukeliamas mirštamumas ir komplikacijų skaičius išlieka didelis.

Tai pirmasis mokslinis darbas Lietuvoje, analizuojantis plaučių arterine hipertenzija ir lėtine tromboemboline plautine hipertenzija sergančių pacientų išgyvenamumą. Naujai nustatyti širdies magnetinio rezonanso tomografijos metodu apskaičiuoti dešiniojo skilvelio mechanikos ir funkcijos rodikliai, svarbūs pacientų mirštamumui vienu metų ir trejų metų laikotarpiu, esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai. Pirmą kartą nustatyta tarpkilvelinės sąveikos nulemtos kairiojo skilvelio mechanikos ir funkcijos prognozinė vertė šios grupės pacientams, nustatytos slenkstinės rodmenų vertės, susijusios su vienu metų išgyvenamumu. Įvertinti ikikapiliarine plautine hipertenzija sergančių pacientų plaučių arterijų elastingumo pokyčiai, svarbūs visapusiškam MRT įvertinimui ir rizikos grupei nustatyti. Pirmą kartą šios PH grupės ligonių ištirtos MRT parametrų sąsajos su klinikiniais duomenimis, biologinių žymenų (NT-proBNP) vertėmis, sudaryti blogos vienu ir trejų metų prognozės modeliai.

# **1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI**

## **1.1. Darbo tikslas**

Nustatyti širdies skilvelių funkcijos, mechanikos ir plaučių arterijų pokyčių, įvertintų širdies magnetinio rezonanso tyrimu, prognozinę svarbą esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai.

## **1.2. Darbo uždaviniai**

1. Įvertinti dešiniojo skilvelio geometrijos, funkcijos ir mechanikos pokyčius bei nustatyti prognozinę jų svarbą, esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai.
2. Įvertinti kairiojo skilvelio dydžio, funkcijos ir mechanikos pokyčius bei nustatyti prognozinę jų svarbą, esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai.
3. Įvertinti plaučių arterijų dydžio ir elastingumo pokyčius bei nustatyti prognozinę jų svarbą, esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai.
4. Nustatyti blogos prognozės širdies magnetinio rezonanso tomografijos rodmenų sąsajas su klinikiniais duomenimis bei NT-proBNP biologinio žymens vertėmis, esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai.

## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

### 2.1. Plaučių arterijų ir širdies skilvelių anatomiciniai, fiziologiniai ir funkciniai ypatumai sveikiems ir esant plautinei hipertenzijai

Normos atveju, plaučių kraujotaka yra žemo spaudimo, mažo pasipriešinimo, tačiau labai elastinga sistema. Per plaučius prateka toks pats kraujo tūris, kaip ir per didįjį kraujo apytakos ratą, ir tai vyksta dėl žemo plaučių kraujagyslių pasipriešinimo. Tačiau, esant plautinei hipertenzijai (PH), ši gerai prisitaikanti sistema tampa standi. PH dažniau vadinama hemodinamine būkle, nei liga, o jos išsivystymo patofiziologija priklauso nuo etiologijos, tačiau visais atvejais vyksta morfologiniai pokyčiai – nenormali vazokonstrikcija, pagreitėjusi proliferacija, apoptozė, fibrozė ir trombozė *in situ* smulkiuose ir vidutinio dydžio plaučių arterijose, kas nulemia sumažėjusį kraujagyslių spindį ir padidėjusį spaudimą plaučių arterijose (8–9). PAH yra smulkiųjų distalinių plaučių arterijų liga, kurios metu remodeliuojasi kraujagyslių sienelės, susiaurėja spindis, didėja plaučių kraujagyslių pasipriešinimas, didėja spaudimas plaučių arterijoje, proksimalinės plaučių arterijos išsiplečia, sumažėja jų elastingumas (10–13). Atlikti tyrimai, kurių rezultatai įrodo, kad plaučių kraujotakos sistemos sumažėjęs elastingumas turi įtakos PAH sergančių pacientų išgyvenamumui (11, 14).

Nustatant plautinės hipertenzijos rizikos laipsnį, bei prognozuojant ligos eigą, svarbu ne tik plaučių arterijų pokyčiai, bet ir dešiniojo skilvelio (DS) būklė. DS vertinimą apsunkina sudėtinga DS anatomija (15–16). DS yra kūgio formos, laisvoji sienelė plona (17–18), o KS ovalus, visos sienelės panašaus storio, ženkliai storesnės nei DS. Priešingai nei KS, DS perfuzija vyksta sistolės ir diastolės metu, o kolateralinės kraujagyslės yra tankesnės. Dėl plonesnės sienos ir didesnės priklausomybės nuo vainikinių arterijų perfuzijos spaudimo, DS kraujotaka labiau pažeidžiama, padidėjus DS spaudimui ir esant sisteminei hipotenzijai (17). Tačiau skilveliai ne tik skiriasi, bet ir turi bendrą anatomicinę sritį – tarpkilvelinę pertvarą (TSP) (DS laisvoji sienelė jungiasi prie pertvaros priekinės ir užpakalinės dalių epikardinėm apsukinėm skaidulom) bei juos sujungia perikardas. DS tenka analogiškas funkcinis krūvis, kaip ir KS, sistolės metu jie abu išstumia tokį pat kraujo tūrį, tačiau DS sistolinei funkcijai didesnę įtaką turi išilginis jo susitraukimas, o KS – apsukinis (19). Dešiniojo skilvelio funkcijai maždaug vienodai (apie 40 proc.) turi įtakos tiek TSP, tiek ir laisvosios sienelės kontrakcija (2, 20). Dėl bendros TSP skilvelių funkcija tampa neatsiejama, vadinamoji skilvelių tarpusavio priklausomybė.

Esant plaučių arterinei hipertenzijai dėl pakitusių plaučių kraujagyslių didėja dešiniojo skilvelio pokrūvis. Prie padidėjusio pokrūvio DS prisitaiko, stiprindamas raumens susitraukimą, storėjant skilvelio sienelei. Norint išlaikyti pakankamą išstumiamą kraujo tūrį, plečiasi DS ertmė ir didėja širdies susitraukimų dažnis. Didėja sienelės įtampa ir deguonies sunaudojimas. Vėliau spaudžiama TSP išsigaubia į KS pusę (21), todėl remodeliuojasi ir KS. Tarpkilvelinei pertvarai išsigaubus kairėn ankstyvosios diastolės metu, esant nedideliame spaudime KS ertmėje, sutrinka KS funkcija: sumažėja prisipildymas ir išstūmimo tūris (49–51). Taip pat KS funkcijos pokyčiams turi įtakos mechaninė asinchronija, kuomet DS susitraukimo laikas prailgėja, palyginti su KS susitraukimo laiku (23). Paskutinėje ligos stadijoje pasireiškia ženklūs metabolizmo sutrikimai, sumažėja širdies išstumiamas kraujo tūris.

## **2.2. Plautinės hipertenzijos epidemiologija**

Plautinė hipertenzija yra reikšminga sveikatos problema visame pasaulyje. Šia liga gali sirgti visų amžiaus grupių žmonės. Bendroje populiacijoje PH dažnis yra ~ 1 proc., tačiau vyresnių nei 65 metų žmonių grupėje PH dažnis padidėja net iki 10 proc. Beveik visose šalyse dažniausiai PH nustatoma, esant kairiosios širdies ar plaučių ligoms. Apie 80 proc. PH sergančių pacientų gyvena besivystančiose šalyse, kur PAH dažnai susijusi su įgimta širdies ar įvairiomis infekcinėmis ligomis, įskaitant šistosomiazę, ŽIV, bei reumatinę širdies ydą. Tad šioje grupėje sergančių pacientų amžius mažesnis nei 65 metai (24). Vakarų Europos šalyse PH sergančių pacientų skaičius yra mažesnis. Roterdame, Olandijoje, atlikta studija, kurioje dalyvavo 3381 žmogus. Atlikus echokardiografinį tyrimą, 2,6 proc. dalyvavusių rasti PH būdingi požymiai, o vyresnių grupėje (> 85 metų) šis skaičius buvo ženkliai didesnis – 8,3 proc. (25).

### **2.2.1. Plaučių arterinės hipertenzijos epidemiologija**

Plaučių arterinė hipertenzija yra reta patologija, jos dažnis išsivysčiusiose šalyse yra ~ 1,1–7,6 atvejų/1 mln. gyventojų per metus; PAH paplitimas 6,6–26,0 atvejų 1 mln. suaugusiųjų (26–28). PAH dažniau nustatoma jaunesniame amžiuje, moterims. Paveldima PAH nustatoma 2 kartus dažniau jaunesnėms nei 50 metų moterims nei vyrams (29). Moteriška lytis yra PAH rizikos veiksnys, tačiau moterų išgyvenamumas yra geresnis nei vyrų (30). Nors anksčiau atliktuose tyrimuose vyresni nei 65 metai pacientai buvo neįtraukiami (26), pastarųjų metų duomenimis PAH diagnozuojama ir vyresniems pacientams. Ši patologija gali būti nustatoma kartu su kitomis širdies

ir kraujagyslių ligomis (31). 2014 metais Vokietijoje naujai diagnozuotų PAH sergančių pacientų vidutinis amžius buvo 65 metai (32).

Dauguma plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) registru vykdyti Europoje (26–27, 33–35) ir Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) (36–38). Idiopatinei ir paveldimai PH mažai turi įtakos etiniai ir šalies išsivystymo veiksniai, tokie kaip urbanizacija, vaistų ar toksinų poveikis. 70–80 proc. šeiminės PAH ir 10–20 proc. sporadinių atvejų nulemia kaulo morfogeninio baltymo II tipo receptorių genų mutacija (angl. bone morphogenic protein receptor type II (BMP2)) (39).

Idiopatinė plaučių arterinė hipertenzija yra dažniausiai diagnozuojamas PAH potipis (50–60 proc. visų atvejų). Kitos dažniau pasitaikančios PAH priežastys: PAH susijusi su jungiamojo audinio liga, su įgimta širdies yda ar su portine hipertenzija (27, 35). Pietų Azijos šalyse dažniausiai su PAH susijusi jungiamojo audinio liga yra sisteminė raudonoji vilkligė, o kitose šalyse – sisteminė sklerodermija (26–27, 38). Portinė hipertenzija diagnozuojama labai retai, net ir tose šalyse, kur paplitę virusiniai hepatitai (40).

Įgimtos širdies ydos apima maždaug trečdalį visų įgimtų patologijų ir nustatomos apie 0,8 proc. naujagimių, tačiau skirtingose vietovėse dažnis skiriasi (41). Gerėjant išgyvenamumui, įgimta širdies yda šiuo metu diagnozuojama 0,5/1000 suaugusiųjų, o iš jų 4–6 proc. išsivysto plaučių arterinė hipertenzija (42). Vadovaujantis šiais skaičiais, bendras PAH išsivystymas įgimtos širdies ydos atveju yra apie 25 atvejus 1 mln. gyventojų. Atliktų studijų duomenimis, PAH susijusios su įgimta širdies yda išgyvenamumas geresnis, nei idiopatinės PAH (31). Tačiau, palyginti su įgimta širdies yda be PAH, šių pacientų išgyvenamumas yra dvigubai blogesnis, o simptomai sunkesni (43).

### **2.2.2. Lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos epidemiologija**

Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTPH) – tai reta, gyvybei pavojinga ūmios plaučių embolijos (PE) komplikacija. Ši liga išsivysto dėl išliekančios plaučių arterijų obstrukcijos ir progresuojančio kraujagyslių remodeliavimosi. Tačiau ne visiems pacientams, kuriems diagnozuojama LTPH, buvo diagnozuota ūmi plaučių embolija. LTPH tikras paplitimas nėra žinomas (44). Skirtingais duomenimis nustatyta, jog ūmią PE išgyvenusiams pacientams, 1,0–8,8 proc. išsivysto LTPH (45). Skirtingose šalyse registrai pateikia skirtingą LTPH paplitimo dažnį, pvz. Ispanijoje apie 0,9 atvejo, o Jungtinėje Karalystėje 1,75 atvejo 1 mln. gyventojų (46–47). Jungtinėse Amerikos Valstijose kasmet nustatoma apie 100 ūmios PE atvejų 100 000 suaugusiųjų, o vyresniame amžiuje dažnis didėja (48). Jei 1 proc. iš šių

pacientų išsivysto LTPH, tai tikėtinas bent 1 atvejis iš 100 000 gyventojų. O plaučių arterijos tromboendarterektomija JAV atliekama 10 kartų rečiau, nei apskaičiuotas naujų atvejų skaičius (49).

### 2.3. Plautinės hipertenzijos diagnostikos ypatumai

Diagnostiniai tyrimai yra svarbūs nustatant PH bei įvertinant gydymo efektyvumą ir ligos prognozę. Tai – klinikiniai simptomai, klinikinio ištyrimo duomenys, šešių minučių ėjimo mėginys, biologiniai žymenys, neinvaziniai ir invaziniai vaizdiniai širdies tyrimai. Plautinės hipertenzijos ilgalaikiam stebėjimui reikalingi atkartojami, nuo tyrėjo nepriklausomi, standartizuoti tyrimai, kurie padėtų įvertinti gydymo efektyvumą ir ligos prognozę. Pakartotinas invazinio tyrimo atlikimas sudėtingas dėl galimų komplikacijų, vertinimo paklaidų, todėl tampa vis svarbiau klinikinėje praktikoje pritaikyti šiuolaikinius neinvazinius tyrimų metodus, tokius kaip ŠMRT, kas leistų objektyviai ir tiksliai diagnozuoti širdies geometrijos, funkcijos pokyčius gydymo metu. ŠMRT iki šiol neturi aiškios vietos PH diagnostikoje, nėra įtrauktas į PH gydymo ir diagnostikos gaires, tačiau atsirandant vis naujų mokslinių tyrimų analizuojančių širdies pokyčius ŠMRT tyrimo metodu ir nustatant vis daugiau ŠMRT parametrų, reikšmingų diagnozuojant PH ir prognozuojant ligos eigą, šis tyrimas tampa vis svarbesniu klinikinėje praktikoje.

Vadovaujantis 2015 metų Europos Kardiologų ir Respiratologų draugijų (EKD ir ERD) PH diagnozės ir gydymo gairėmis PH nustatoma dešiniųjų širdies dalių invazinio hemodinaminio tyrimo metodu išmatavus vidutinį spaudimą plaučių arterijoje (VPAS) didesnę nei 25 mm Hg (50). Įvertinus didelės imties sveikų žmonių vidutinio spaudimo plaučių arterijoje matavimus, bei ribinių padidėjusio spaudimo verčių klinikinę vertę (51), 2019 metais VI Pasaulio plautinės hipertenzijos simpoziumo sprendimu ši riba sumažinta, ir ikikapiliarinė PH diagnozuojama, kai VPAS išmatuojamas didesnis nei 20 mm Hg, esant padidėjusiam plaučių kraujagyslių pasipriešinimui, didesniam nei 3 Wudo vienetai (WV) (52).

Šiuo metu klinikinėje praktikoje PH diagnozuojama vadovaujantis 2015 metų EKD ir ERD rekomendacijomis, ir skirstoma į penkias pagrindines grupes pagal patofiziologiją, kliniką ir gydymo charakteristikas (2.3.1 lentelė) (50).

Vadovaujantis hemodinamikos pokyčiais, plautinė hipertenzija skirstoma į ikikapiliarinę ir pokapiliarinę (2.3.2 lentelė) (50). Šiame moksliniame darbe pagrindinis dėmesys skirtas ikikapiliarinei PH, t. y. pirmos (plaučių arterinė hipertenzija) ir ketvirtos grupės (lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija) PH.

### 2.3.1 lentelė. Klinikinė plautinės hipertenzijos klasifikacija (50)

<b>1. Plaučių arterinė hipertenzija</b>
1.1. Idiopatinė (IPAH)
1.2. Paveldima
1.3. Sukelta vaistų ir toksinų
1.4. Susijusi su:
1.4.1. Jungiamojo audinio liga
1.4.2. Žmogaus imunodeficito viruso infekcija
1.4.3. Portinė hipertenzija
1.4.4. Įgimta širdies liga
1.4.5. Šistosomiazė
1°. Plaučių veno - okliuzinė liga ir/ar plaučių kapiliarų hemangiomatozė
1°. Naujųjų persistuojanti PH
2. Plautinė hipertenzija sukelta kairiosios širdies ligos
3. Plautinė hipertenzija sukelta plaučių ligų ir/ar hipoksijos
4. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija ir kitos plaučių arterijos obstrukcijos
5. Plaučių hipertenzija esant neaiškiam ir/ar kelių faktorių sukeltam mechanizmui

### 2.3.2 lentelė. Plautinės hipertenzijos klasifikacija, vadovaujantis hemodinaminiais parametrais (50)

Apibrėžimas	Charakteristikos <sup>a</sup>	Klinikinė grupė (-ės) <sup>b</sup>
<b>PH</b>	VPAS $\geq$ 25 (20) mm Hg	Visos
Ikikapiliarinė PH	VPAS $\geq$ 25 (20) mm Hg PKPS $\leq$ 15 mm Hg	1. Plaučių arterinė hipertenzija 3. PH sukelta plaučių ligų 4. Lėtinė tromboembolinė PH 5. PH esant neaiškiam ir/ar kelių veiksnių sukeltam mechanizmui
Pokapiliarinė PH	VPAS $\geq$ 25 (20) mm Hg PKPS $>$ 15 mm Hg	2. PH sukelta kairiosios širdies ligos 5. PH esant neaiškiam ir/ar kelių veiksnių sukeltam mechanizmui
Izoliuota pokapiliarinė PH	DSG $<$ 7 mm Hg ir/ar PKP $\leq$ 3 WV <sup>c</sup>	
Mišri pokapiliarinė ir ikikapiliarinė PH	DSG $>$ 7 mm Hg ir/ar PKP $>$ 3 WV <sup>c</sup>	

PH – plautinė hipertenzija; VPAS – vidutinis spaudimas plaučių arterijoje;

PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas; DSG – diastolinis spaudimų gradientas (diastolinis spaudimas plaučių arterijoje – vidutinis PKPS); PKP – plaučių kraujagyslių pasipriešinimas; WV – Wood'o vienetai.

<sup>a</sup>Visos vertės matuotos ramybės metu.

<sup>b</sup>Vadovaujantis 2.1.1 lentelė duomenimis.

<sup>c</sup>WV matavimo vienetai – dynes.scm<sup>-5</sup>.

Tolimesniuose poskyriuose aptarsime įvairių tyrimų, naudojamų PH diagnostikoje klinikinę vertę, jų privalumus ir trūkumus.

### 2.3.1. Echokardiografinis tyrimas

Pirmasis neinvazinis tyrimas plautinės hipertenzijos tikimybei įvertinti yra dvimatė echokardiografija. PH galima įtarti apskaičiuojant sistolinį spaudimą plaučių arterijoje (SPAS), įvertinus triburio vožtuvo nesandarumo (TVN) greitį bei kitus echokardiografinius PH būdingus požymius (dešiniojo skilvelio išsiplėtimą ir disfunkciją, plaučių arterijos akceleracijos laiko sumažėjimą, apatinės tuščiosios venos skersmens kitimą kvėpuojant, plaučių arterijos diametrą ir nesandarumo greitį) (53). Vadovaujantis EKD ir ERD plautinės hipertenzijos gydymo ir diagnostikos gairėmis, nustatoma maža PH tikimybė, kuomet regurgitacija per triburį vožtuvą (TVR)  $\leq 2,8$  m/s ar jis neišmatuojamas bei nėra kitų PH būdingų echokardiografinių požymių, vidutinė PH tikimybė, kuomet TVN greitis  $\leq 2,8$  m/s ir yra kiti echokardiografiniai PH požymiai arba kuomet TVN greitis 2,9–3,4 m/s, neesant kitų echokardiografinių PH požymių. Didelė PH tikimybė nustatoma, kuomet TVN greitis siekia 2,9–3,4 m/s ir yra kiti echokardiografiniai PH požymiai arba TVN greitis  $> 3,4$  m/s, nesant kitų echokardiografinių PH požymių (50).

Taip pat atlikti moksliniai darbai, įrodantys echokardiografinio tyrimo metodu apskaičiuotų dešiniųjų širdies dalių dydžių ir DS išilginės ašies funkcijos parametrų svarbą, vertinant plautine hipertenzija sergančių rizikos laipsnį, sąsajas su klinikinėmis baigtims. Nustatyta, kad sumažėjusi DS išilginės ašies funkcija – triburio vožtuvo žiedo judesio amplitudė (TVŽJA) mažesnė kaip 15 mm, sumažėjęs DS frakcinis ploto pokytis, KS ekscentriškumo indeksas diastolėje yra svarbūs pacientų sergančių idiopatine plaučių arterine hipertenzija mirštamumui (54). MC Van de Veerdonk su bendraautoriais įrodė, kad DS tūrio didėjimas sistolėje ir diastolėje, gydant PAH, rodo gydymo neefektyvumą ir yra susijęs su bloga ligonių prognoze (55). Net kelių studijų rezultatai patvirtinta, kad dešiniojo prieširdžio (DPr) plotas ir skystis perikardo ertmėje, įvertintas echokardiografiniu tyrimu, rodo PAH rizikos laipsnį (56–57). Šie matavimai yra įtraukti į EKD ir ERD pateiktas PH diagnostikos ir gydymo gaires (50). Mokslinėje ir klinikinėje praktikoje pradėta naudoti trimatė (3D) echokardiografija suteikė galimybę tiksliau įvertinti sudėtingos formos DS tūrius ir sistolinę funkciją (58–60), o šiuolaikinė „taškelių žymėjimo“ metodika leido nustatyti DS miokardo deformacijos pokyčius, esant PAH (61). Atlikti tyrimai patvirtino ne tik, kad progresuojant PH, blogėja DS įtampos vertės, bet ir nustatė sąsajas su šių pacientų prognoze (62).



Nepaisant vis didėjančių echokardiografinio tyrimo galimybių, išlieka tam tikri jo ribotumai. Esant išskirtinėms paciento konstitucijos savybėms (ženkliai nutukimui, plaučių emfizemai), didelio dažnio aritmijoms ar pakitus širdies padėčiai, ultragarsinio tyrimo kokybė blogėja, galimos paklaidos dėl nepakankamos endokardo vizualizacijos, be to šio tyrimo kokybė priklauso nuo tyrėjo patirties (7). Taip pat echokardiografinio tyrimo galimybės yra ribotos, vertinant DS funkciją, o tėkmės ir spaudimų matavimai, išmatuoti ŠMRT metodu reikšmingiau koreliuoja su DŠK rodmenimis, nei 2D echokardiografijos duomenimis (63). Galbūt dėl šių priežasčių DETECT tyrimo duomenys parodė, kad PAH diagnozė sergantiems sistetine sklerodermija negali būti nustatoma tik echokardiografijos metodu (64).

### **2.3.2. Dešiniųjų širdies dalių invazinis hemodinaminis tyrimas**

Dešiniųjų širdies dalių kateterizacija (DŠK) – tai invazinis hemodinaminis tyrimas, kuris, vadovaujantis EKD ir ERD PH diagnostikos ir gydymo gairėmis, atliekamas PAH ir LTPH diagnozės patvirtinimui ir gydymo taktikos parinkimui (50). Taip pat DŠK suteikia naudingos informacijos apie hemodinamikos sutrikimo laipsnį, atsaką į PAH skiriamą gydymą ir ligos eigos prognozę (65).

Šio tyrimo metu išmatuojamas spaudimas tuščiosiose venose, dešiniuosiose širdies ertmėse bei plaučių arterijoje, įvertinama ar nėra arterioveninio nuosrūvio, pamatuojamas pleištinis slėgis plaučių kraujagyslėse, kuris netiesiogiai atspindi spaudimą kairiajame prieširdyje, apskaičiuojamas plaučių kraujagyslių periferinis pasipriešinimas ir širdies išstumiamo kraujo tūris per minutę.

Nors ir EKD ir ERD gairėse nurodoma, jog DŠK rekomenduojama atlikti ne tik pradinės PH diagnozės nustatymo metu, bet ir gydymo metu (kas 6–12 mėnesius, praėjus 3–6 mėnesiams po gydymo pakeitimo ir pablogėjus klinikinei būklei) (50), tačiau šis tyrimas retai atliekamas pakartotinai dėl kelių priežasčių: pirma, tai invazinis tyrimas, kurio atlikimui pacientą reikia stacionarizuoti, gali kilti su tyrimu susijusios komplikacijos. Antra, šio tyrimo atlikimui ir rezultatams turi įtakos atliekančio procedūrą gydytojo patirtis, todėl galimos reikšmingos rezultatų paklaidos. Trečia, nors ir šio tyrimo metu gaunama informacija apie hemodinaminę paciento būklę, tačiau neatskleidžiama reikiama informacija apie DS funkciją ir DS disfunkcijos pasekmes. Mokslinėje literatūroje yra duomenų, kad DS funkcija gali pagerėti nepriklausomai nuo plaučių hemodinamikos pokyčių. Atliktuose tyrimuose nurodoma, kad DŠK metu išmatuotas spaudimas plaučių arterijoje *per se* nėra PAH prognozinis veiksnys, o išgyvenamumą lemia DS sistolinė funkcija,

todėl DS funkcijos analizė neatsiejama nuo PH sergančių pacientų diagnozės, gydymo eigos ir prognozės (66).

Pastaruoju metu ieškomi neinvaziniai metodai, kurie galėtų pakeisti hemodinaminį dešiniųjų širdies dalių tyrimą. Vadovaujantis ŠMRT tyrimo metu išmatuotų DS ir plaučių arterijos anatomijos ir funkcijos parametru vertėmis, sudaromi modeliai, kurie reikšmingai koreliuoja su plaučių kraujagyslių pasipriešinimu ar spaudimu plaučių arterijoje, išmatuojamais DŠK metu (67–68).

### **2.3.3. Širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas**

Širdies magnetinio rezonanso tomografijos metu gaunami anatomiciniai vaizdai pasirinktoje skenavimo plokštumoje (5). ŠMRT atitinka daugelį idealaus PAH sergančių pacientų stebėsenai naudojamų tyrimų reikalavimų: neinvazyvus, tikslus, atkuriamas, pastaruoju metu vis labiau prieinamas, taip pat yra galimybė atlikti pakartotinius tyrimus gydymo metu. Šiuo metu dvimatė echokardiografija plačiai taikoma diagnozuojant PH bei vertinant gydymo efektyvumą, tačiau moksliniais tyrimais įrodytas ŠMRT tyrimo pranašumas, vertinant skilvelių tūrius, masę bei funkciją (69–72). Trimatės (3D) echokardiografijos technologijos pagalba, kurios metu iš dvimačių echokardiografinių vaizdų atliekant trimates DS rekonstrukcijas, tiksliau įvertinama sudėtinga DS geometrija (73). Taip pat nustatyta gera 3D rekonstrukcijų koreliacija su ŠMRT tyrimo metu išmatuotu DS tūriu ir išstūmio frakcija (58). Tačiau 3D rekonstrukcijų atlikimas reikalauja papildomų laiko sąnaudų, galimi netikslumai, esant pakitusiai tarpkilvelinei pertvarai, ženkliai dilatuotam DS, bei būdingi kiti su echokardiografija susiję tyrimo atlikimo trūkumai (74).

Pastaruoju metu atliekama vis daugiau mokslinių tyrimų analizuojančių ŠMRT tyrimo vertę, esant PH, ieškoma parametru, kurie galėtų atspindėti PH ligos sunkumą, rizikos laipsnį, padėtų nustatyti ligos prognozę. A Vonk Noordegraaf su bendraautorais, vadovaudamasis magnetinio rezonanso tyrimo duomenimis, aprašė DS remodeliavimosi ypatybes sergant plaučių arterine hipertenzija. Dėl skilvelių tarpusavio sąveikos kinta TSP padėtis ir funkcija, taip pat remodeliuojasi KS (6). Atliktuose tyrimuose įrodyta, kad DS tūrių didėjimas ir DS sistolinės funkcijos mažėjimas vienu medikamentinio gydymo metu laikotarpiu turi įtakos blogai ilgalaikiai pacientų prognozei (75), o skiriant specifinį gydymą ir stebint DS sistolinės funkcijos gerėjimą, nustatyta gerėjanti funkcinė klasė (76). ŠMRT tyrimo metu išmatuota DS išstūmio frakcija nustatyta stipriu PAH sergančių pacientų išgyvenamumo veiksniumi (77). Lewis RA ir kolegos, vadovaujantis ŠMRT metodu apskaičiuota DS išstūmio frakcija, pacientus suskirstė į rizikos grupes pagal vienu

metų išgyvenamumą (4). Kitas svarbus sistolinę skilvelių funkciją atspindintis parametras – sistolinis tūris, kurio slenkstinė vertė 25 ml/m<sup>2</sup>, turi įtakos vienu metų išgyvenamumui (75), o minimalų sistolinio tūrio pokytį per vienus metus – 10 ml, galima naudoti, kaip reikšmingą pokytį klinikinėje pacientų stebėsenoje bei klinikiniuose tyrimuose (78).

Tobulėjant magnetinio rezonanso tomografijos tyrimui, atsiranda galimybės, pritaikant miokardo kontūrų žymėjimo metodiką, nustatyti miokardo deformacijos pokyčius, atspindinčius ankstyvuosius širdies funkcijos pakitimus. Esant PH, vystosi DS miokardo pažaida, kurią anksčiausiai atspindi ne bendroji sistolinė DS funkcija, o miokardo mechanikos pokyčiai, kurie nustatomi analizuojant miokardo deformacijos parametrus (79). Yra keli kiekybiniai ŠMRT miokardo įtampos matavimo metodai. Pirmasis – magnetizacijos erdvinės moduliacijos technika (angl. *spatial modulation of magnetization technique* – SPAMM), dar vadinama miokardo žymėjimo tinkleliu (angl. *tagging*) metodika (80). Šioje metodikoje sukuriamas „žymų“ tinklelis, kuris juda širdies ciklo metu, tokiu būdu matuojama miokardo deformacija. Miokardo žymėjimo tinkleliu metodo patikimumas patvirtintas daugeliu tyrimų, plačiai naudotas klinikinuose tyrimuose (81–82), taip pat laikytas aukso standarto tyrimu vertinant kitas miokardo įtampos metodikas (83). Nors ir miokardo žymėjimas tinkleliu yra viena tiksliausių ir patikimiausių metodikų miokardo deformacijai vertinti, tačiau reikalingi atskiri skenavimo režimai, užimantys papildomą laiką, bei sudėtinga ir ilga gautų duomenų analizė, kas lemia ribotą šio metodo panaudojimą klinikinėje praktikoje. Vėliau bandyta naudoti kitas metodikas, tokias kaip harmoninės fazės (angl. *harmonic phase* – HARP) (84), įtampos kodavimo (angl. *strain encoding* – SENC) (85) ir miokardo poslinkio kodavimo (angl. *displacement encoding* – DENSE) (86–87), kurių gautų duomenų analizė nors ir paprastesnė, tačiau reikalingi papildomi skenavimo režimai. Šiuo metu klinikinėje praktikoje pradėta naudoti miokardo kontūrų žymėjimo (angl. *feature tracking* – CMR-FT) metodika, kuri yra pranašesnė už kitus miokardo įtampos vertinimo metodus keletu aspektų: 1) jai nereikia papildomo skenavimo, nes analizei naudojami judesio vaizdų režimai, kurie atliekamai kasdieninėje praktikoje, todėl sumažėja laiko sąnaudos, 2) gautų duomenų analizė paprasta, nereikalaujanti specialaus pasiruošimo (88–89). Vadovaujantis miokardo kontūrų žymėjimo metodika galima gauti abiejų skilvelių išilginių, apskukinės bei KS radialinės įtampos skaitines išraiškas. Atlikus duomenų bazių analizę, nustatytos miokardo kontūrų žymėjimo parametrų normos ribos, pateiktos 2.3.3.1 lentelėje.

**2.3.3.1 lentelė.** Miokardo kontūrų žymėjimo metodika nustatytos normalios skilvelių įtampos vertės

Parametras	Normos ribos (proc.)
KS bendroji išilginė įtampa	–20,1 (nuo –20,9 iki –19,3)
KS bendroji apsuikinė įtampa	–23,0 (nuo –24,3 iki –21,7)
KS bendroji radialinė įtampa	34,1 (nuo 28,5 iki 39,7)
DS bendroji išilginė įtampa	–21,8 (nuo –23,3 iki –20,2)
DS bendroji apsuikinė įtampa	–

KS – kairysis skilvelis; DS – dešinysis skilvelis.

Miokardo kontūrų žymėjimo metodas pradėtas taikyti diagnozuojant įvairias širdies ligas. Nustatyta, jog DS bendroji ir regioninė išilginė įtampa sumažėja esant dešiniojo skilvelio aritmogeninei displazijai (90), o esant išlikusiai gerai bendrajai DS funkcijai, jau išmatuojama sutrikusi regioninė DS kontrakcija, esant pradinei PH stadijai (91). Pacientams su įtariama PH, dar esant išlikusiai gerai DS sistolinei funkcijai, blogėja dešiniojo skilvelio deformacijos parametrai, o sumažėjusi DS bendroji išilginė įtampa, bei DS bendrosios išilginės ir apsuikinės įtampos kitimo greičiai nustatyti blogos prognozės rodikliais (92). Nustatyti PAH pacientų prognoziniai veiksniai pradinio tyrimo metu, kurie turi įtakos blogesniai išgyvenamumui: sumažėjusi bendroji DS išilginė ir apsuikinė įtampa bei DS frakcinis plotas, bei apskaičiuota reikšminga koreliacija tarp DS IF bei DS apsuikinės įtampos pokyčių (93).

Tyrimuose nustatyti ne tik DS funkcijos, bet ir tūrių pokyčių įtaka išgyvenamumui. Pradiniame ŠMRT tyrime išmatavus didesnę DS galinio diastolinio tūrio indeksą (GDTi) blogėja išgyvenamumas (77), jo pokytis per vienus metus turi įtakos mirštamumui, o pradinis DS GDTi dydis yra IPAH prognozės veiksnys (75). Nustatyta, kad padidėję DS GDTi bei galinio sistolinio tūrio indeksas (GSTi) turi įtakos hospitalizacijai ir mirštamumui (94).

Kitas tyrimuose analizuojamas prognozinis veiksnys – dešiniojo skilvelio masė, kurios ženklus padidėjimas susijęs su skilvelio funkcijos sutrikimu (95). Nustatyta, jog DS masė turi įtakos PAH sergančių pacientų išgyvenamumui (96). Keliuose tyrimuose analizuojamas PAH specifinių vaistų poveikis DS masės pokyčiams. Nustatyta, jog skiriant specifinį gydymą 5 – fosfodiesterazės inhibitoriumi reikšmingai sumažėja DS masė, o skiriant endotelino receptorių antagonistą šis pokytis nestebėtas (97–98).

Atlikus ŠMRT tyrimą galima įvertinti TSP konfigūracijos pokyčius, kurie atsiranda dėl padidėjusio intraskilvelinio DS spaudimo. Galimas vizualinis TSP įvertinimas, nusakant jos formą (pvz. plokščia, išsigaubusi į kairę) arba

išmatuojant kiekybiškai (apskaičiuojamas išlinkimo kampas sujungiant linijas išvestas per skilvelių jungties taškus) (99). Nustatyta, kad sistolinis PAS proporcingai lygus TSP išsigaubimo kampui (68, 100). Esant ar įtariant PH, ŠMRT tyrime išmatuotas TSP išlinkimo santykis, yra tikslus ir naudingas parametras atspindintis DS sistolinį spaudimą. Taip pat galima išmatuoti TSP išsigaubimo trukmę, kuri susijusi su klinikinio pablogėjimo tikimybe (101).

Esant PH, suplokštėjusi ar išlinkusi TSP pakeičia KS konfigūraciją, spaudžiama KS ertmė, sutrinka KS prisipildymas. Šie KS pokyčiai svarbūs diagnozuojant PH ir prognozuojant ligos eigą. Nustatyta, jog sergant PAH reikšmingai sumažėja KS tūriai (91), o specifinio gydymo metu reikšmingai gerėja ne tik DS, bet ir KS skilvelio išstūmio frakcija, didėja DS sistolinis tūris bei KS GDTi (76), taip pat KS GDTi turi įtakos išgyvenamumui (77). Sergant ūmine ir lėtine tromboemboline PH sutrinka ne tik DS, bet kairiojo skilvelio mechanika, kuomet išmatuojama sumažėjusi abiejų skilvelių įtampa (102). Pradinis KS GDTi dydis turi įtakos IPAH prognozei, o jo pokytis per vienus metus turi įtakos mirštamumui (75). Išmatuota reikšmingai sumažėjusi KS regioninė išilginė ir apsuokinė įtampa pamatinėje KS dalyje, nors ir KS išstūmio frakcija tarp PH pacientų grupių nesiskyrė (91). Nustatyta sumažėjusi bendroji išilginė KS įtampa, pagal kurią galima atrinkti didelės rizikos PAH sergančius pacientus (103). Esant plautinei hipertenzijai susijusiai su jungiamojo audinio liga, abiejų skilvelių išilginė įtampa sutrinka tiesiogiai dėl plautinės hipertenzijos nulemtu padidėjusio spaudimo plaučių kraujagyslėse, o ne dėl sisteminės sklerodermijos *per se* (104). Vadovaujantis dopleroechokardiografijos tyrimo duomenimis nustatyta, kad PAH pacientams, nepaisant išlikusios KS išstūmio frakcijos, nustatoma sumažėjusi išilginė, apsuokinė ir radialinė KS įtampa, bei įrodyta, kad KS išilginės bendrosios įtampos sumažėjimas  $> -15$  proc. yra blogos prognozės rodikliai (105). Nustatyta, jog sergant PAH ženkliai sumažėja bendroji apsuokinė KS įtampa, o KS IF tarp sergančių pacientų ir kontrolinės grupės reikšmingai nesiskiria. Žymiausi pakitimai stebimi tarpkilvelinėje pertvaroje (106).

Atlikus ŠMRT tyrimą galima neinvaziniu būdu tiksliai išmatuoti plaučių arterijų diametrus, jų elastingumą, pratekančio kraujo tūrį ir greitį per plaučių arteriją, įvertinti plaučių arterijų kraujotaką. Visi aukščiau minėti parametrai pakinta PH metu (107). Nustatyta, kad vidutinis PA kraujo tėkmės greitis išmatuotas ŠMRT metu koreliuoja su invazinio DŠK tyrimo parametrais (108). Nurodoma gera koreliacija tarp DS invazinių matavimų ir ŠMRT tėkmių sekose išmatuotų parametru, kuriais vadovaujantis galima atskirti pacientus su padidėjusiu PKP, nuo nepakitusio PKP (109). Bandyta ŠMRT tyrimo metu išskaičiuoti SPAS (110) ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimą (111), tačiau iki šiol nėra įrodymų, kad šie matavimai galėtų pakeisti DŠK metu gautus matavimus (112–113). Plaučių arterijų elastingumas tiksliausiai

išmatuojamas invaziniu būdu (atliekant dešiniųjų širdies dalių kateterizaciją), tačiau ieškomi neinvaziniai tyrimo metodai, galintys atspindėti plaučių kraujagyslių būklę. Yra keletas standumo matavimo parametrų: 1) pulsatiliškumas / elastingumas (*angl. pulsatility*) – reliatyvusis spindžio ploto pokytis širdies ciklo metu (jį galima išmatuoti ŠMRT metu); 2) standumas (*angl. compliance*) – absoliutus spindžio ploto pokytis duotajam spaudimui; 3) talpumas (*angl. capacitance*) – tūrio pokytis, susijęs su duotuoju spaudimu; 4) plėtimasis (*angl. distensibility*) – reliatyvusis spindžio ploto pokytis duotajam spaudimui; 5) tamprumo modelis (*angl. elastic modulus*) – spaudimo pokytis, kuris lemia reliatyvųjį spindžio ploto padidėjimą (67). Kraujagyslės standumą galima apskaičiuoti pagal lygtį:  $\beta = [\ln(Ps/Pd)] / (2\Delta A/A)$ , kur Ps/Pd yra sistolinio ir diastolinio spaudimo santykis, o  $\Delta A/A$  – reliatyvusis ploto skerspjuvio pokytis širdies ciklo metu (114). Nustatyta stipri linijinė koreliacija tarp plaučių arterijos sistolinio ir diastolinio spaudimo, kas leidžia teigti, kad Ps/Pd yra konstanta (63). Todėl  $\Delta A/A$ , reliatyvusis ploto pokytis (RPP, *angl. relative area change, trumpinys RAC*), atvirkščiai proporcingas standumo konstantai  $\beta$  ir gali nusakyti plaučių arterijų elastingumą. RPP galima išmatuoti neinvaziniu ŠMRT metodu ir apskaičiuoti pagal formulę:  $RPP = (A_{max} - A_{min}) / A_{min}$  (115). PA RPP normos atveju yra  $25,6 \pm 10,7$  proc., dešinėsios plaučių arterijos (DPA) –  $21,4 \pm 10,7$  proc., bei kairiosios plaučių arterijos (KPA)  $24,5 \pm 7,8$  proc. (80). Nors ir plaučių arterijos kamienas galėtų turėti didžiausią įtaką bendrajam plaučių kraujagyslių sistemos elastingumui, tačiau apsunkintas jo matavimas ciklo metu. Ciklo metu plaučių arterijos kamienas juda per skenavimo plokštumą (*angl. through plane*), o kadangi jis yra kūgio formos, tai galimos matavimo paklaidos dėl tariamo išsiplėtimo ar susitraukimo skenavimo plokštumoje. Priešingai, dešinioji plaučių arterija yra reliatyviai tiesus „vamzdelis“, kurios judesį labiausiai įtakoja širdies judesys skersine kryptimi, todėl nesukeliamas tariamas spindžio išsiplėtimas ar susitraukimas (63). Taip pat nustatyta koreliacija tarp plaučių arterijos kamieno ir pagrindinių plaučių arterijų RPP (116). Nustatyta, jog RPP plaučių arterinės hipertenzijos metu sumažėja (112). Nustatyta, jog esant PH ramybės metu PA RPP ženkliai sumažėja palyginti su PH sukelta fizinio krūvio (112). ŠMRT išmatuotas PA elastingumas, esant PAH, atvirkščiai koreliuoja su plaučių kraujagyslių pasipriešinimu, tiesiogiai koreliuoja su invazinio hemodinaminio tyrimo metu išmatuota PA talpa ir nueitu 6MET atstumu (117). Yra mokslinių įrodymų, kad plaučių arterijų elastingumas turi įtakos PAH sergančių pacientų išgyvenamumui. Nustatyta, jog esant nežymiai PH sumažėja PA RPP, bei PA RPP turi įtakos mirštamumui (11, 118).

Be šiuo metu plačiai naudojamų ŠMRT tyrimo sekų, atsiranda vis naujų metodikų, kuriomis, neinvaziniu būdu, būtų įvertinti miokardo struktūros

pokyčiai. Viena iš jų – T1 žemėlapis (angl. *T1 – mapping*) metodika, kuri be kontrastinės medžiagos naudojimo leidžia charakterizuoti audinio struktūrą, o išmatavus T1 vertes prieš ir po kontrastinės medžiagos suleidimo, drauge žinant tos pačios dienos hematokrito vertę, galima apskaičiuoti ekstraląstelinio tūrio (angl. *extracellular volume*, trumpinys – ECV) frakciją. T1 žemėlapis ir ECV metodika gana plačiai analizuojama KS pažaidos metu, o gaunamos T1 žemėlapis vertės koreliuoja su fibroze, nustatyta histologijos metu, bei susiję su PH sergančių pacientų DS išstūmio frakcija bei DS galiniu distoliniu tūriu (119). PH metu padidėjęs ECV dažniausiai randamas skilvelių jungties taškuose, net ir nestebint vėlyvojo gadolinio susikaupimo juose (120).

#### **2.3.4. Šešių minučių ėjimo testas**

Moksliniuose tyrimuose įrodyta šešių minučių ėjimo testo (6MĖT) prognozinė svarba PAH sergantiesiems, tai atsispindi rekomendacijose, skirstant PH pacientus į rizikos grupes ir vertinant gydymo efektyvumą (50), kur maža rizika nustatoma, kai nueitas atstumas didesnis, nei 440 m, bei didelė, kai nueitas atstumas mažesnis, nei 165m. Taip pat 6MĖT naudojamas gydymo efektyvumui vertinti. Stebint šio testo teigiamą pokytį, didėja PAH sergančių pacientų išgyvenamumas (75). Tačiau tyrimo rezultatus gali nulemti ne tik širdies funkcija, bet ir aplinkiniai, su liga nesusiję, faktoriai – paciento svoris, tvankus oras, gretutinės ligos ir kita, todėl šio tyrimo vertinimas yra gana subjektyvus.

#### **2.3.5. N-terminalinio B-tipo natriuretinio peptido biožymens koncentracijos kraujo serume tyrimas**

Biologinių žymenų nustatymas yra neinvazyvus metodas, o vadovaujantis jų vertėmis galima įvertinti ligos būklę, prognozę ir atsaką į gydymą. Tirti skirtingi žymenys atspindintys DS nepakankamumą/neurohormonalinę aktyvumą, miokardo ar kraujagyslių pažaidą bei remodeliaciją, oksidacinį stresą, uždegiminius procesus, genų ekspresiją, kurie susiję su kompleksine PAH patofiziologija. Nerastas idealus biologinis žymuo, galintis nusakyti visas aukščiau išvardintas charakteristikas, todėl reikalingas daugiaparametris metodas pakitimams vertinti (121).

N-galinio pro-B tipo natriurezinis peptidas (NT-proBNP) kaip ir B-tipo natriuretinis peptidas (BNP) priklauso natriuretinių peptidų šeimai. NT-proBNP lengviau įvertinti, jis stabilesnis kraujyje nei BNP (jis yra skilimo produktas) ir jie vieninteliai biožymenys šiuo metu įtraukti į PAH gydymo gaires, kaip prognoziniai rodikliai (50).

BNP koncentracija kraujyje padidėja esant įvairiems PH tipams: IPAH (122), JAL-PAH (97), PH susijusiai su plaučių ligomis (123), LTPH (124). Taip pat, BNP koreliuoja su hemodinaminiais parametrais (125–126). Atlikti tyrimai įrodė NT-proBNP sąsajas su mirštamumu ir klinikinėmis baigtimis (122, 127). Tai atsispindi rekomendacijose, skirstant PH pacientus į rizikos grupes ir vertinant gydymo efektyvumą (50). NT-proBNP koncentracija kraujo serume koreliuoja su DS funkcijos pokyčiais, sergantiems PAH, bei atsispindi širdies nepakankamumo laipsnį. REVEAL registre apskaičiuota, kad padidėjusi NT-proBNP koncentracija kraujo plazmoje ( $> 1500$  ng/l, BNP atitikmuo  $> 180$  ng/l) yra blogos prognozės veiksnys, o nustačius nežymiai padidėjusį NT-proBNP kiekį ( $< 300$  ng/l, BNP atitikmuo  $< 50$  ng/l) nustatyta maža vienu metų mirties rizika (127). Panašios slenkstinės vertės nurodomos PH diagnostikos ir gydymo gairėse (maža rizika  $< 300$  ng/l, atitikmuo  $< 50$  ng/l; didelė rizika  $> 1400$  ng/l, atitikmuo  $> 300$  ng/l) (50). Nustatyta BNP koncentracijos įtaka išgyvenamumui, t. y. išgyvenusiems vienus metus pacientams stebėta mažėjanti BNP koncentracija, o neišgyvenusiems – didėjanti (122).



### 3. DARBO METODIKA

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikos) Radiologijos, Kardiologijos ir Pulmonologijos klinikose 2014–2019 metais vyko perspektyvusis tyrimas „Širdies skilvelių funkcijos, mechanikos ir plaučių arterijų pokyčių prognozė esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai: širdies magnetinio rezonanso tyrimo duomenys“. Šio mokslinio tyrimo vykdymui gautas Kauno regioninio biomedicininio tyrimų Etikos komiteto leidimas (protokolo Nr. BE–2–23, 2015 m. birželio 5 d.). Tyrimas įregistruotas klinikinių tyrimų duomenų bazėje, internetiniu adresu <http://clinicaltrials.gov>, identifikacijos numeris NCT03377673, originaliu pavadinimu „Right Ventricular and Pulmonary Artery Evaluation by CMR“.

Tiriamieji – pacientai, kuriems diagnozuota ikikapiliarinė plautinė hipertenzija, atitikę įtraukimo kriterijus, informuoti apie vykstantį klinikinį tyrimą (1 priedas. Asmens informavimo forma), galimybę dalyvauti jame ir pasirašę „Informuoto asmens sutikimo formą“ (2 priedas. Informuoto asmens sutikimo forma). Į tyrimą įtraukti 64 pacientai, kurie atitiko įtraukimo kriterijus.

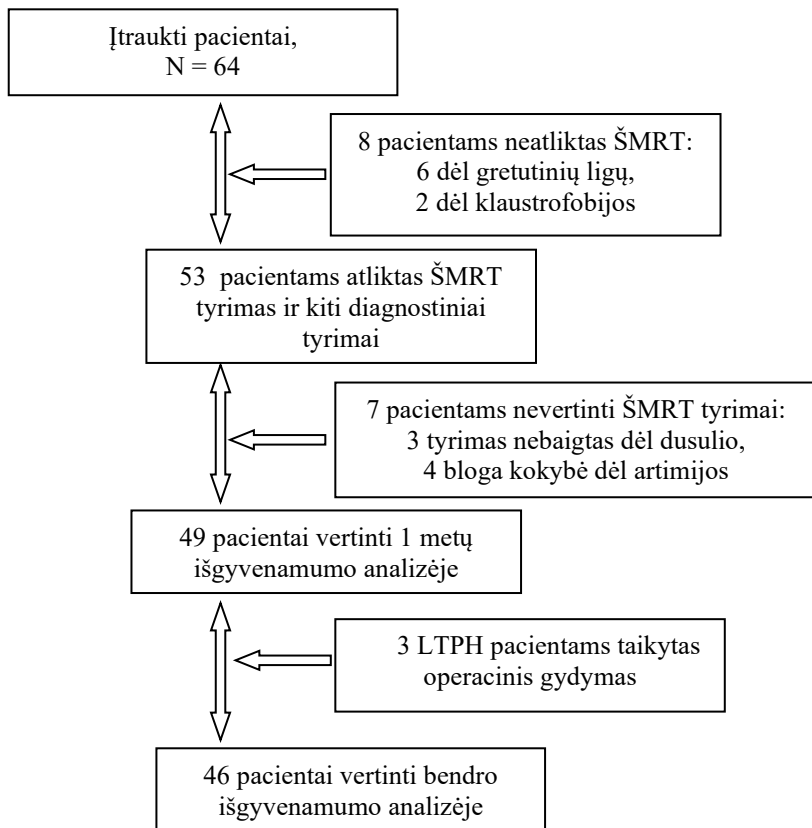
Tyrimo imties dydžio apskaičiavimas pateiktas Statistinės duomenų analizės 3.1.4 skyriuje.

#### 3.1. Tiriamųjų pacientų grupė

Į tyrimą įtraukti 64 pacientai 2012 m. lapkričio – 2019 m. spalio laikotarpiu, kreipęsi į Kauno klinikas, kuriems pirmą kartą diagnozuota ikikapiliarinė plautinė hipertenzija (IKPH). Diagnozė patvirtinta daugiadisciplininės komandos aptarimo metu, vadovaujantis 2015 metų Europos kardiologų ir Europos respiratologų draugijų bendromis rekomendacijomis (50). Būsiami tyrimo dalyviai informuoti apie tyrimo tikslą, naudą ir galimas rizikas. Į tyrimą įtraukti IKPH grupei priklausantys pacientai: sergantys idiopatine plaučių arterine hipertenzija (IPAH), su jungiamojo audinio liga susijusia PAH, lėtine tromboemboline plautine hipertenzija (LTPH) sergantys ir Eisenmengerio sindromą turintys pacientai.

Penkiolikai pacientų (23,4 proc.) tyrimas nutrauktas: šešiams (9,4 proc.) dėl gretutinių ligų, kurios galėjo turėti įtakos išgyvenamumui, tokių kaip kitos kilmės miokardo pažeidimas, širdies vožtuvų įgytos ydos, trims (4,7 proc.) pacientams nepabaigtas ŠMRT tyrimas dėl išsivysčiusio dusulio tyrimo metu; keturiems (6,3 proc.) ŠMRT tyrimas neįvertintas dėl blogos vaizdų kokybės, esant aritmijai, ir dviems (3,1 proc.) pacientams neatliktas ŠMRT tyrimas dėl klaustrofobijos. Šie pacientai neįtraukti į analizę. Į vienų metų išgyvenamumo

analizę įtraukti 49 kriterijus atitinkantys pacientai. Į trejų metų išgyvenamumo analizę įtraukti 46 kriterijus atitinkantys pacientai, neįtraukti 3 LTPH sergantys pacientai, kuriems atlikta plaučių arterijų tromboendarterektomija (3.1.1 pav.).



### 3.1.1 pav. Klinikinio tyrimo eigos struktūrinė schema

Į kontrolinę grupę įtraukta 15 pacientų, kuriems širdies MRT tyrimas atliktas dėl įtariamos miokardo patologijos, tačiau miokardo pažeida tyrimo duomenimis paneigta, t. y. nustatyta gera bendroji sistolinė abiejų skilvelių funkcija, gera regioninė kontrakcija, nepakitusi vožtuvų anatomija ir funkcija, bei nerasta miokardo fibrozės vėlyvojo gadolinio kaupimosi sekoje. Pakartotinai, po vieno metų, ŠMRT tyrimas atliktas 39 pacientams. Per tiriamąjį laikotarpį tikslinei grupei atlikti ir išanalizuoti 103 ŠMRT tyrimai.

Tiriamųjų stebėjimo laikotarpis  $\geq 1$  metai. Pacientams, pirmą kartą diagnozavus IKPH, atliktas nuodugnus ištyrimas: dopleroechokardiografinis tyrimas, dešinėsios širdies kateterizacija, šešių minučių ėjimo testas,

NT-proBNP koncentracijos kraujyje nustatymas bei ŠMRT tyrimas. Laiko mediana tarp pradinės DŠK ir ŠMRT 15,0 [5,0–22,0] dienų. Visiems išgyvenusiems vienus metus pacientams ŠMRT tyrimas atliktas du kartus: prieš paskiriant specifinį gydymą ir po vienu metų.

Tyrimo eiga

1. PH diagnozės nustatymas (echokardiografinis tyrimas, dešinėsios širdies kateterizacija, šešių minučių ėjimo testas, NT-proBNP koncentracijos kraujyje nustatymas)
2. ŠMRT tyrimo atlikimas
3. Specifinio gydymo skyrimas
4. Pacientų stebėsena pirmųjų metų bėgyje, išeičių fiksavimas
5. Neinvazinių tyrimų pakartojimas po vienu metų (dopleroechokardiografinis tyrimas, šešių minučių ėjimo testas, NT-proBNP koncentracijos kraujyje nustatymas, ŠMRT tyrimas)
6. Tolimesnė pacientų stebėsena, išeičių fiksavimas

### **3.1.1. Pacientų įtraukimo kriterijai**

1. Pacientui diagnozuota ikikapiliarinė plautinė hipertenzija, patvirtinta dešinėsios širdies kateterizacijos metu.
2. Pacientas vyresnis nei 18 metų.
3. Asmuo sutinka dalyvauti biomediciniame tyrime, susipažinęs su jo protokolu ir pasirašęs informuoto asmens sutikimo formą.

### **3.1.2. Pacientų neįtraukimo kriterijai**

1. Pacientui mažiau nei 18 metų.
2. Pacientai, kuriems nustatyta pokapiliarinė plautinė hipertenzija.
3. Pacientai, kuriems negalima nustatyti tikslios klinikinės diagnozės.
4. Pacientai, kuriems širdies magnetinio rezonanso tyrimas kontraindikuotinas dėl geležies savyje turinčių svetimkūnių, medžiagų ar papildomos medicininės įrangos (pvz. su magnetiniu lauku nesuderinamas širdies elektrostimulatorius).
5. Pacientai, kuriems negalima atlikti ŠMRT su gadolinio turinčia kontrastine medžiaga (kuomet nustatyta alergija kontrastinei medžiagai ar esant GFG < 30 ml/min).

6. Pacientai sergantys kitomis sunkiomis ligomis:
  - Širdies ir kraujagyslių (miokardo infarktas per paskutinius 6 mėnesius, nestabili krūtinės angina, prieširdžių virpėjimas, miokardo ligos, vožtuvų įgytos ydos);
  - Sunkios neurologinės ar psichinės ligos.
7. Nėščiosios ar krūtimi maitinančios pacientės.
8. Pacientai, kurie dėl įvairių priežasčių negalės atvykti į Kauno klinikų Plautinės hipertenzijos centrą tolimesnei stebėsenai.

### 3.1.3. Tyrimo nutraukimo kriterijai

1. Paciento atsisakymas toliau dalyvauti tyrime.
2. Atlikta tromboendarterektomija LTPH atveju.

### 3.1.4. Tiriamųjų imties skaičiavimas

Minimalus pacientų skaičius reikalingas nustatyti ikikapiliarine plautine hipertenzija sergančių pacientų širdies skilvelių funkcijos ir mechanikos bei plaučių arterijų pokyčių prognozinę svarbą širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimu, apskaičiuotas vadovaujantis keliais statistiniais metodais:

1. Paplitimu:

$$n = z^2 v(1 - v) / \Delta^2$$

Tikimybė  $p = 0,95$  ( $z = 1,96$ ). Jei paplitimas  $\sim 1,1$  proc., tai  $v = 0,011$ . Tikslumą pasirenkame 5 proc., tada  $\Delta = 0,05$ . Įstačius į formulę gavome :

$$1,96^2 \times 0,011 \times (1 - 0,011), n = 0,05^2 .$$

Tad reikia ištirti 17 pacientų, pagal IKPH paplitimą.

2. Baigtine imtimi:

Į šį tyrimą įtraukėme visus pacientus, kurie pateko į PH centrą per 2014–2019 metus. Viso įtraukėme 64 pacientus, bet 15 į analizę nepateko dėl įvairių priežasčių. Todėl tiriamųjų imtis apskaičiuojama vadovaujantis Panijoto formule:

$$n = 1 / \Delta^2 + 1 / N$$

$n$  – atrankos dydis,  $\Delta$  – paklaidos dydis (0,05),  $N$  – generalinės visumos dydis.

Jei viso į tyrimą įtraukti 64 IKPH pacientai, tai tyrimo imtis turėtų būti 55 su 0,05 proc. paklaida.

3. Imties tūrio pagrindimui skaičiavome tyrimo galią (teisingas skirtumo radimas tarp grupių, pagrįstai atmetant nulinę (H0) hipotezę), kai I rūšies klaida  $\alpha = 0,05$  (3.1.4.1 lentelė).

Atlikus tyrimą gavome, kad JAL-PAH, DS IF ir NT-proBNP pradinio tyrimo metu reikšmingai prognozavo blogą baigtį po 1 metų.

Galutinio tyrimo rezultatai įrodė, kad pagrįstai atmetėme H0 hipotezę, gaudami atitinkamas tyrimo galias  $> 0,9$ .

### 3.1.4.1 lentelė. Imties tūrio pagrindimas

Parametrai	Galutinio darbo rezultatai		
	Baigtis		Galia
	gyvi	mirė	
JAL-PAH, n (proc.)	4 (10,3)	4 (44,4)	0,979
DS IF < 25,5 proc., n (proc.)	4 (10,3)	5 (50,0)	0,99
NT-proBNP > 1738 ng/l	15 (39,5)	8 (88,9)	0,99

JAL-PAH – su jungiamojo audinio liga susijusi plaučių arterinė hipertenzija;

DS – dešinysis skilvelis; IF – išstūmio frakcija;

NT-proBNP – N-terminalinis B - tipo natriuretinis peptidas; n – atvejų skaičius.

## 3.2. Pacientų atranka ir ištyrimas

Pacientams, susipažinus su klinikinio tyrimo esme, sutikus jame dalyvauti bei pasirašius informuoto asmens sutikimo formą, prieš paskiriant specifinį gydymą, atlikta atrankinė patikra – išsiaiškinta ligos anamnezė, registruota gretutinė patologija, atliktas klinikinis paciento ištyrimas. Vieno mėnesio laikotarpyje pirminei ligos būklei įvertinti atlikti šie tyrimai ir procedūros:

1. Klinikinis paciento ištyrimas, išmatuotas kūno svoris, ūgis, nustatyta NYHA funkcinė klasė.
2. Šešių minučių ėjimo testas.
3. Doplerochokardiografinis tyrimas – įvertintos širdies ertmės, išmatuotas sistolinis spaudimas plaučių arterijoje, įvertinta PH tikimybė.
4. Širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas – įvertinti širdies ertmių tūriai, skilvelių funkcija, plaučių arterijų dydis, elastingumas, kraujotaka, miokardo fibrozė skilvelių jungties taškuose ir pertvaroje.
5. NT-proBNP koncentracijos kraujyje nustatymas – įvertintas širdies nepakankamumo laboratorinis žymuo.
6. Hemodinaminis dešiniųjų širdies dalių kateterizacijos tyrimas – įvertinta hemodinaminė būklė, išmatuoti plaučių arterijos sistolinis, diastolinis bei vidutinis spaudimai bei plaučių arterijos pleištinis spaudimas, apskai-

čiuotas plaučių arterijų pasipriešinimas. Pagal Fiko metodą/formulę, apskaičiuotas širdies išstumiamo kraujo tūris per minutę.

Pacientams, išgyvenusiems vienus metus, atlikti pakartotini tyrimai ir procedūros (išskyrus dešiniųjų širdies ertmių kateterizaciją) po vieno metų.

### 3.3. Taikytas gydymas

Pacientams po  $\text{RPH}$  diagnozės nustatymo ir pilno ištyrimo, taikytas gydymas vadovaujantis 2015 metų EKD ir ERD bendromis rekomendacijomis. IPAH, su jungiamojo audinio liga susijusios PH bei Eizenmengerio sindromą turintiems pacientams skirtas specifinis PAH gydymas šiuo metu apbruotais gydymui trijų grupių vaistais: endotelino receptorių antagonistais (ambri-sentanas, bosentanas), 5 – fosfodiesterazės inhibitoriais (sildenafilis) ar/ir prostaciklino analogais (treprostnilis). 64 proc. pacientų skirta monoterapija, 36 proc. pacientų – gydymas keliais skirtingų grupių vaistais. Pagal Lietuvoje galiojančius įstatymus, PAH gydymą reikia pradėti vienos grupės vaistu, o nesant efekto pridedamas kitos grupės vaistas.

Sergant neoperabilia LTPH skirtas medikamentinis gydymas sildenafiliu arba riociguatu. Ligoniai kuriems atliktas chirurginis gydymas – iš trijų metų išgyvenamumo analizės išbraukti.

### 3.4. Dopleroechokardiografijos tyrimo metodika

Dopleroechokardiografinis tyrimas atliktas prieš ŠMRT tyrimą (0–5 dienų intervalu). Tyrimas atliktas Vivid 7 (General Electric-Vingmed Ultrasound AS N-3190, Horten, Norway) aparatu, naudojant M4S 4.0MHz jutiklį. Echokardiografiniai vaizdai išsaugoti, registruojant juos 40–90 kadrų per sekundę greičiu. Vaizdai analizuoti EchoPac (V.6.0.0 GE Vingmed) programa. Parametrų matavimai vertinti trijuose širdies cikluose, apskaičiuojant jų vidurkį. Analizuojant vaizdus, atlikti standartinių echokardiografinių parametrų ir sistolinio spaudimo plaučių arterijoje matavimai.

Įprastiniai echokardiografiniai matavimai atlikti vadovaujantis 2015 metų Amerikos echokardiografijos asociacijos parengtomis širdies ertmių matavimo rekomendacijomis (53). Standartiniai vaizdai tirti priekrūtinkaulinėje (ilgosios ir trumposios), viršūninėje (keturių, trijų ir dviejų ertmių) ir pokrūtinkaulinėje (keturių ertmių) padėtyse.

Priekrūtinkaulinės trumposios ašies echokardiografiniuose vaizduose atlikti šie matavimai: plaučių arterijos kraujotakos akceleracijos laikas (vertintas pulsiniu dopleriu), ms; plaučių arterijos matmuo, mm. Viršūniniuose keturių ertmių vaizduose matuota: dešiniojo skilvelio (DS) pamatinis matmuo

(diastolės pabaigoje netoli TV žiedo) mm; triburio vožtuvo žiedo judesio amplitudė sistolėje (TVŽJA) (M režimu, kontrolinį tūrį dedant ties DS laisvosios sienelės baziniu segmentu), bei pamatinio DS laisvosios sienelės segmento judesio sistolėje greitis audinių dopleriniu tyrimo metodu (s'). Dešiniojo prieširdžio (DPr) plotas (išmatuotas sistolės pabaigoje apibrėžiant vidinius dešiniojo prieširdžio kraštus). Pastovios bangos dopleriu išmatuotas triburio vožtuvo nesandarumo (grįžtamosios tėkmės iš dešiniojo skilvelio į dešinįjį prieširdį) greitis, m/s. Pokrūtinkauliniame vaizde apskaičiuotas apatinės tuščiosios venos dydis ir vertintas jo kitimas kvėpuojant.

Plautinės hipertenzijos tikimybė nustatyta vadovaujantis plautinės hipertenzijos gydymo ir diagnostikos rekomendacijomis (50). Pastovios bangos dopleriu išmatuotas triburio vožtuvo nesandarumo (TVN) greitis. Įvertinti papildomi echokardiografiniai PH požymiai: DS dydis ir funkcija, plaučių arterijos kraujotakos akceleracijos laikas, plaučių arterijos skersmuo, apatinės tuščiosios venos skersmens kitimas kvėpuojant, dešiniojo prieširdžio plotas.

Vertinta, kad PH tikimybė didelė, kai: sistolinis PA spaudimas (SPAS)  $\geq 45$  mm Hg, išmatavus TV regurgitacijos greitį  $\geq 3,0$  m/s ir nustačius bent vieną papildomą šių echokardiografinių PH požymių: DS išsiplėtimą ( $> 41$  mm) ar disfunkciją (TVŽJA  $< 17$  mm), plaučių arterijos akceleracijos laiko sumažėjimą ( $< 105$  ms), PA išsiplėtimą ( $> 25$  mm), apatinės tuščiosios venos išsiplėtimą ( $> 21$  mm) ir sumažėjusį skersmens kitimą kvėpuojant ( $< 50$  proc.) bei DPr ploto padidėjimą ( $> 18$  cm<sup>2</sup>), arba nustačius TV regurgitacijos greitį  $> 3,4$  m/s be papildomų PH echokardiografinių požymių.

### **3.5. Širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo atlikimo metodika**

Visiems į tyrimą įtrauktiems pacientams ŠMRT tyrimas atliktas diagnozės nustatymo metu ir po vienu metu stebėsenos ir gydymo, ilgiau nei vienus metus išgyvenusiems pacientams.

Prieš numatytą ŠMRT tyrimą pacientams atliktas kraujo tyrimas glomerulų filtracijos greičiui (GFG) nustatyti (GFG išskaičiuojamas iš kreatinino kiekio plazmoje). Papildomo pasiruošimo pacientams nereikėjo. Atvykęs į tyrimą pacientas užpildė standartinę sutikimo formą MRT tyrimui atlikti bei informuotas apie tyrimo eigą. Visi pacientai persirengė specialia apranga. Prieš tyrimą į periferinę veną įvestas 18G diametro kateteris, izotoniniu tirpalu patikrintas jo praeinamumas.

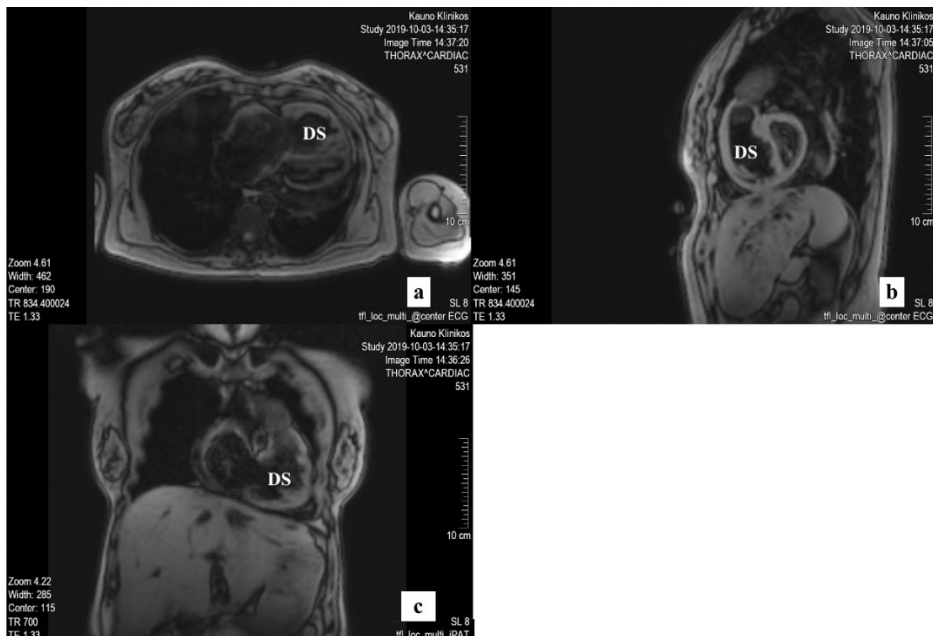
ŠMRT tyrimas atliktas 1,5 teslų Siemens Aera aparatu (Siemens Medicininės sistemos; Enlargenas, Vokietija), sinchronizuojant su elektrokardiografija (EKG). Pacientas tyrimo metu daug kartų prašytas įkvėpti, iškvėpti ir sulaikyti kvėpavimą. Kvėpavimo sulaikymas dažniausiai truko apie

7–15 sek. Širdies MRT tyrimams naudota paviršinė ritė, kuri pritvirtinta prie paciento krūtinės ląstos. Naudotos skenavimo sekos: tamsaus kraujo sukinių aido (angl. *dark blood spin echo*), šviesaus kraujo gradiento aidų (angl. *bright blood gradient echo*), judesio vaizdų (angl. *cine imaging*), fazinio greičio žymėjimo seka (angl. *phase contrast velocity mapping*), vėlyvojo kontrastinės medžiagos kaupimosi seka (angl. *delayed contrast enhancement*). Plautine hipertenzija sergančio paciento ŠMRT tyrimas truko apie 45–60 minučių, priklausomai nuo paciento bendros būklės ir bendradarbiavimo tyrimo metu.

### 3.5.1. ŠMRT tyrimo vaizdų gavimo principai

#### 3.5.1.1. Apžvalginiai topografiniai vaizdai

Širdies MRT tyrimas pradėtas apžvalginiais krūtinės ląstos vaizdais trijose plokštumose: ašinėje, šoninėje ir tiesinėje (3.5.1.1.1 pav.). Pagal gautus topografinius vaizdus planuoti pagrindiniai širdies ašių vaizdai.

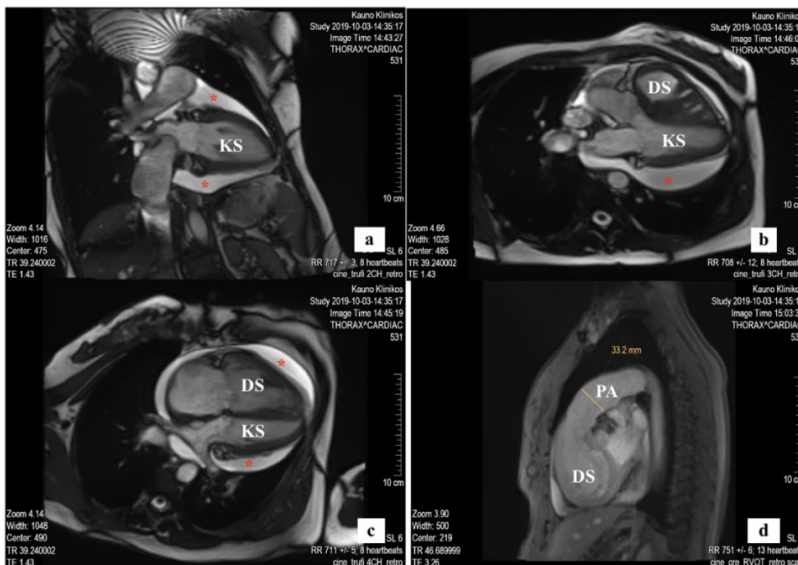


**3.5.1.1.1 pav.** Magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo apžvalginiai topografiniai širdies vaizdai trijose plokštumose  
Apžvalginių vaizdų plokštumos: a) ašinė, b) šoninė, c) tiesinė. Matomas dilatuotas DS, kairėn išsigaubusi tarpškilvelinė pertvara. DS – dešinysis skilvelis.



### 3.5.1.2. Širdies judesio sekų vaizdai

Širdies ašis dažnai nesutampa su kūno įprastinėmis anatomicinėmis plokštumomis. Norint išsamiai pavaizduoti širdies anatomiją ir įvertinti miokardo funkciją, reikalingi širdies trumposios bei ilgųjų ašių vaizdai. Širdies judesio vaizdams gauti naudojama (angl. *balanced steady-state free precession (B-SSFP)*) skenavimo seka. Trumposios širdies vaizdai gauti skenuojant lygiagrečiai mitralinio ir triburio vožtuvo plokštumai. Į skenavimo lauką pilnai apimti abu skilveliai nuo pamatinės dalies iki viršūnės. Atliktas ilgųjų širdies ašių (keturių ertmių, trijų ertmių, dviejų ertmių, dešiniojo skilvelio nutekamųjų takų) (3.5.1.2.1 pav.) skenavimas. Keturių ertmių vaizdas (matomi abu skilveliai ir prieširdžiai) gautas skenuojant statmenai tarpkilvelinės pertvaros vidurinei daliai, į lauką nepatenkant aortos šakniai. Trijų ertmių vaizdas gautas projektuojant skenavimo liniją statmenai dviburiam vožtuvui trumpojoje ašyje ir dviejų ertmių vaizde, kur plokštumos linija ėjo per kairiojo skilvelio viršūnę. Gauti kairiųjų ir dešiniųjų širdies ertmių vaizdai, projektuojant skenavimo plokštumą statmenai dviburiui ar triburiui vožtuvui. Dešiniojo skilvelio nutekamųjų takų vaizdas gautas skenavimo plokštumą projektuojant statmenai plaučių arterijos vožtuvui. Taikant judesio vaizdų seką gauti širdies judesio vaizdai pasirinktose plokštumose ciklo metu.



3.5.1.2.1 pav. ICPH sergančio paciento judesio sekų ilgųjų ašių vaizdai (B-SSFP skenavimo seka)

- dvių ertmių, b) trijų ertmių, c) keturių ertmių, d) DS nutekamųjų takų vaizdai.
- Stebimas dilatotas DS, suspaustas KS, gausus skysčio kiekis perikardo ertmėje (\*). DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis; PA – plaučių arterija.

### 3.5.1.3. Plaučių arterijos judesio vaizdai

Norint tiksliai išmatuoti plaučių arterijos kamieno, abiejų pagrindinių plaučių arterijų diametrus ir skersinius spindžių plotus atliktos papildomos judesio vaizdų sekos. Plaučių arterijos kamieno spindžio vaizdas gautas projektuojant dvi lygiagrečias, statmenas viena kitai plokštumas. Skersinis vaizdas planuotas apie 1,0–1,5 cm virš plaučių arterijos vožtuvo. Atkreiptas dėmesys, kad širdies ciklo metu plaučių arterijos kamieno spindis išliktų ovalo formos. Analogiškai projektuoti ir pagrindinių plaučių arterijų (dešinėsios ir kairiosios) skersiniai vaizdai. Skersiniai pagrindinių plaučių arterijų vaizdai planuoti ~ 1,0–2,0 cm žemiau plaučių arterijos kamieno bifurkacijos.

### 3.5.1.4. Vėlyvojo kontrastinės medžiagos kaupimosi vaizdai

Fibrozės išplitimui miokarde nustatyti naudoti vėlyvojo kontrastinės medžiagos kaupimosi tyrimo vaizdai, praėjus 10 minučių po kontrastinės medžiagos sušvirkštimo. Į veną sušvirškta 0,2 mmol gadolinio pagrindu pagamintos kontrastinės medžiagos koncentracija 1 kg kūno masės. Kontrastinės medžiagos leidimo greitis 1,5 m/sek. Atlikti visų širdies ašių vėlyvojo kontrastinės medžiagos kaupimosi vaizdai.

### 3.5.2. Širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo parametrų matavimas

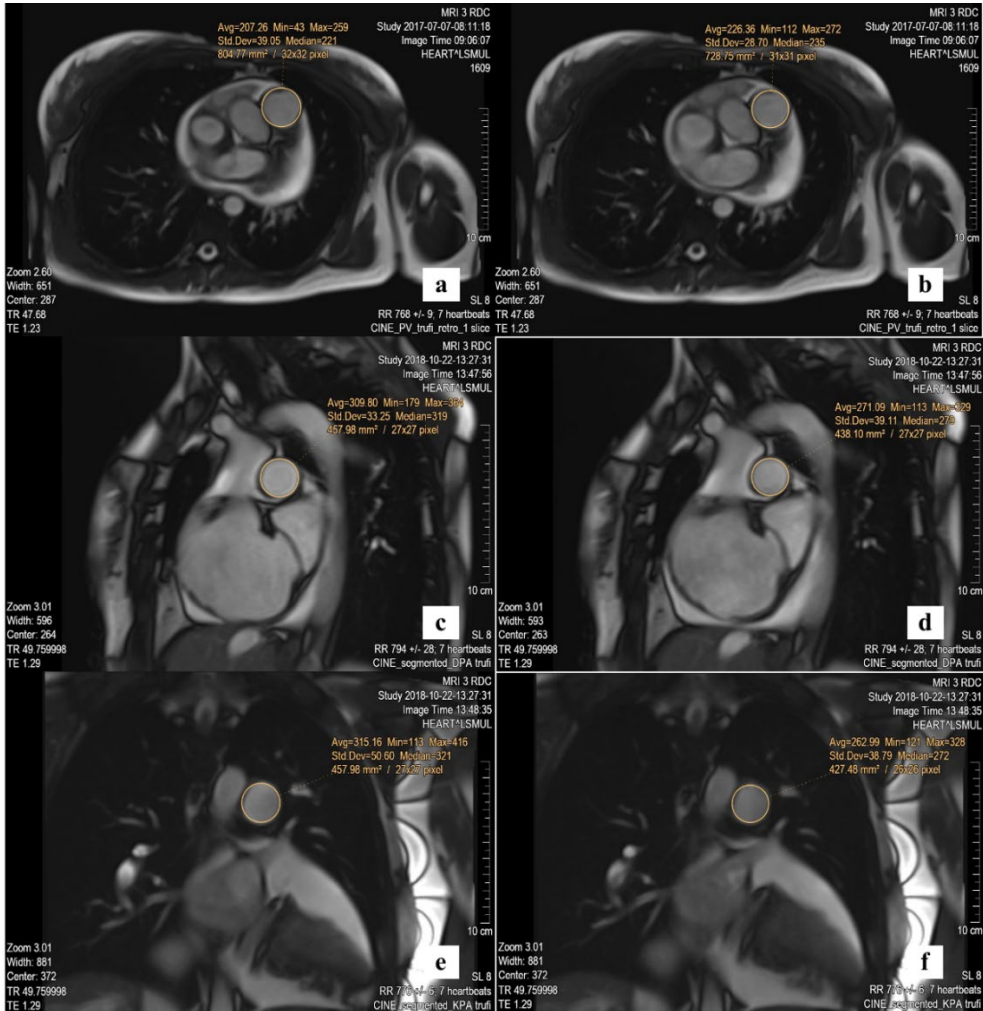
ŠMRT tyrimo vaizdų analizei naudota dedikuota magnetinio rezonanso tomografijos programinė įranga (syngo.via; Siemens Healthcare). Širdies skilvelių tūrių, funkcijos, masės, prieširdžių plotų, plaučių arterijų elastingumo vertinimas atliktas naudojant judesio vaizdų režimus.

KS tūrių (diastolės bei sistolės metu, išstūmimo tūrio) ir bendrosios sistolinės funkcijos apskaičiavimui endokardo ribos žymėtos pusiau automatiniu būdu, kai neatitikimas koreguotas ranka. DS tūrių ir funkcijos apskaičiavimui endokardo ribos žymėtos rankiniu būdu. Ribų žymėjimas atliktas trumpojoje širdies ašyje pažymėjus endokardo ribas diastolės pabaigoje ir maksimalios sistolės (maksimalus ir minimalus ertmių plotas) metu. Skilvelių masės apskaičiavimui analogiškai pažymėtos epikardo ribos. Skilvelių tūriai ( $\text{ml/m}^2$ ) ir masė ( $\text{g/m}^2$ ) indeksuoti pagal kūno paviršiaus plotą, remiantis Moon J ir kolegų pritaikyta skaičiavimo lentele.

Prieširdžių plotai ( $\text{cm}^2$ ) išmatuoti keturių ertmių judesio vaizduose, pasirenkant maksimalios sistolės vaizdą, žymint vidinį jo ertmės kontūrą.

Vertinta plaučių arterija: jos kamienas, dešinioji ir kairioji pagrindinės arterijos šakos. Jų dydis išmatuotas tamsaus kraujo ašiniuose kūno vaizduose.

Plaučių arterijų elastingumas vertintas judesio vaizduose, arterijų ašinėse plokštumose. Arterijų spindžiai žymėti maksimalaus išsiplėtimo ir susitraukimo metu. Plaučių arterijos elastingumas, t. y. reliatyvusis ploto pokytis (RPP), apskaičiuotas vadovaujantis formule:  $RPP = (A_{max} - A_{min}) / A_{min}$ . Kur  $A_{max}$  – maksimalus arterijos skerspjūvio plotas,  $A_{min}$  – minimalus arterijos skerspjūvio plotas (3.5.2.1 pav.).

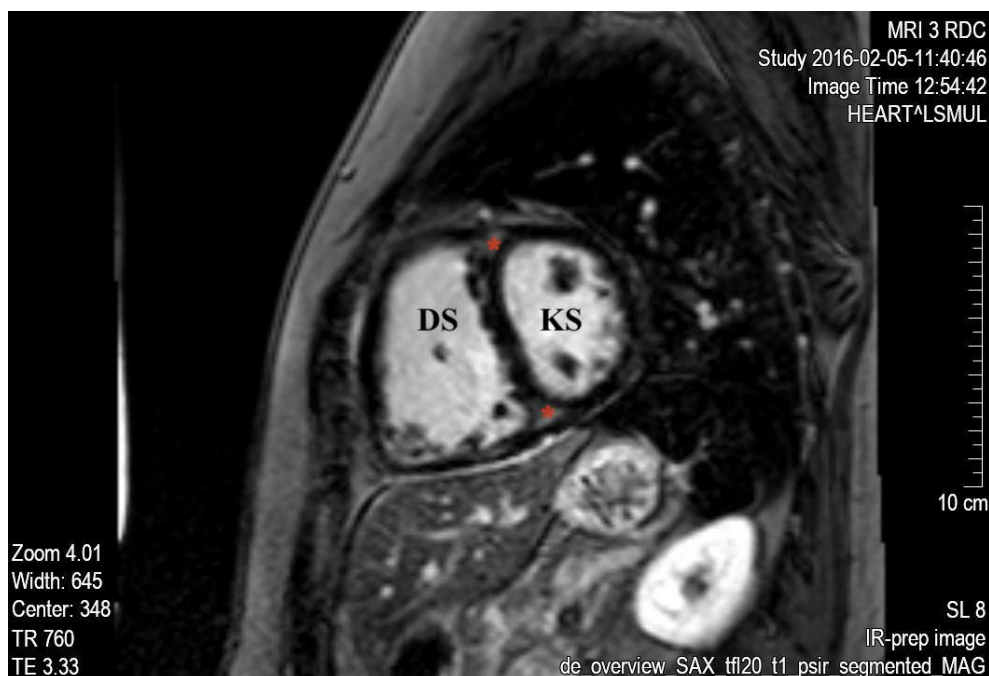


**3.5.2.1 pav. Judesio sekų vaizdai, kuriuose matuojamas minimalus ir maksimalus arterijos spindis, norint apskaičiuoti kraujagyslės elastingumą (B-SSFP skenavimo seka)**

Plaučių arterija: a) maksimalus plotas, b) minimalus plotas; dešinioji plaučių arterija: c) maksimalus plotas, d) minimalus plotas; kairioji plaučių arterija: e) maksimalus plotas, f) minimalus plotas.

### 3.5.2.1. Vėlyvojo gadolinio kaupimosi miokarde vertinimas

Vėlyvasis gadolinio kaupimasis žymėtas tada, kai padidėjęs signalo intensyvumas matytas bent dviejuose iš eilės trumposios ašies vaizduose. Vėlyvojo gadolinio buvimas vertintas kokybiniu būdu: yra arba nėra padidėjusio signalo intensyvumo plotų skilvelių jungties taškuose arba tarpkilvelinėje pertvaroje (3.5.2.1.1 pav.).

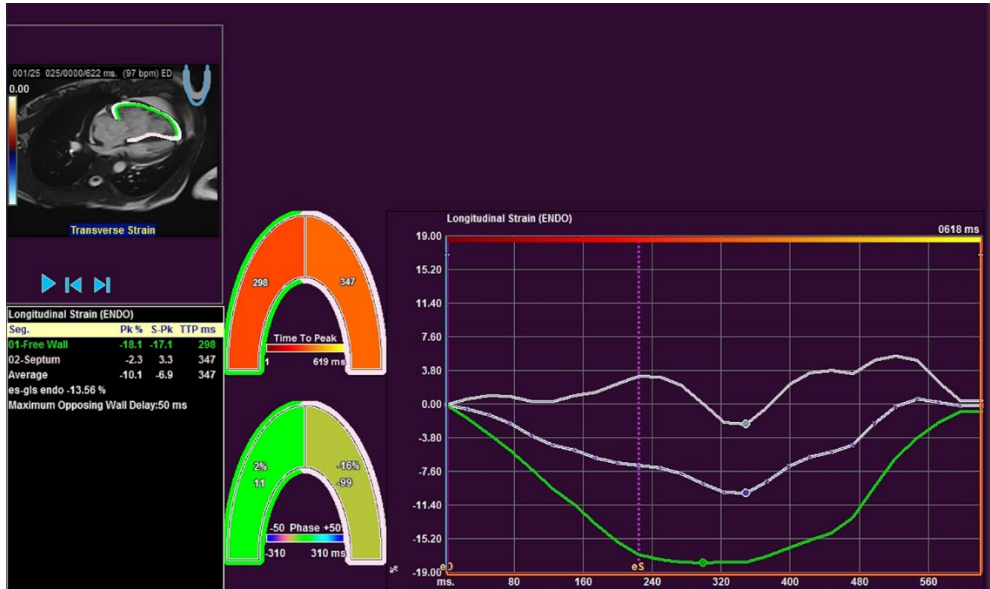


**3.5.2.1.1 pav.** Vėlyvojo kontrastinės medžiagos kaupimosi pavyzdys (angl. gradient echo skenavimo seka su priešlaikiniu inversiniu impulsu) Skilvelių jungties taškuose (\*) stebimas vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimasis.

### 3.5.3. Miokardo kontūrų žymėjimo vertinimas

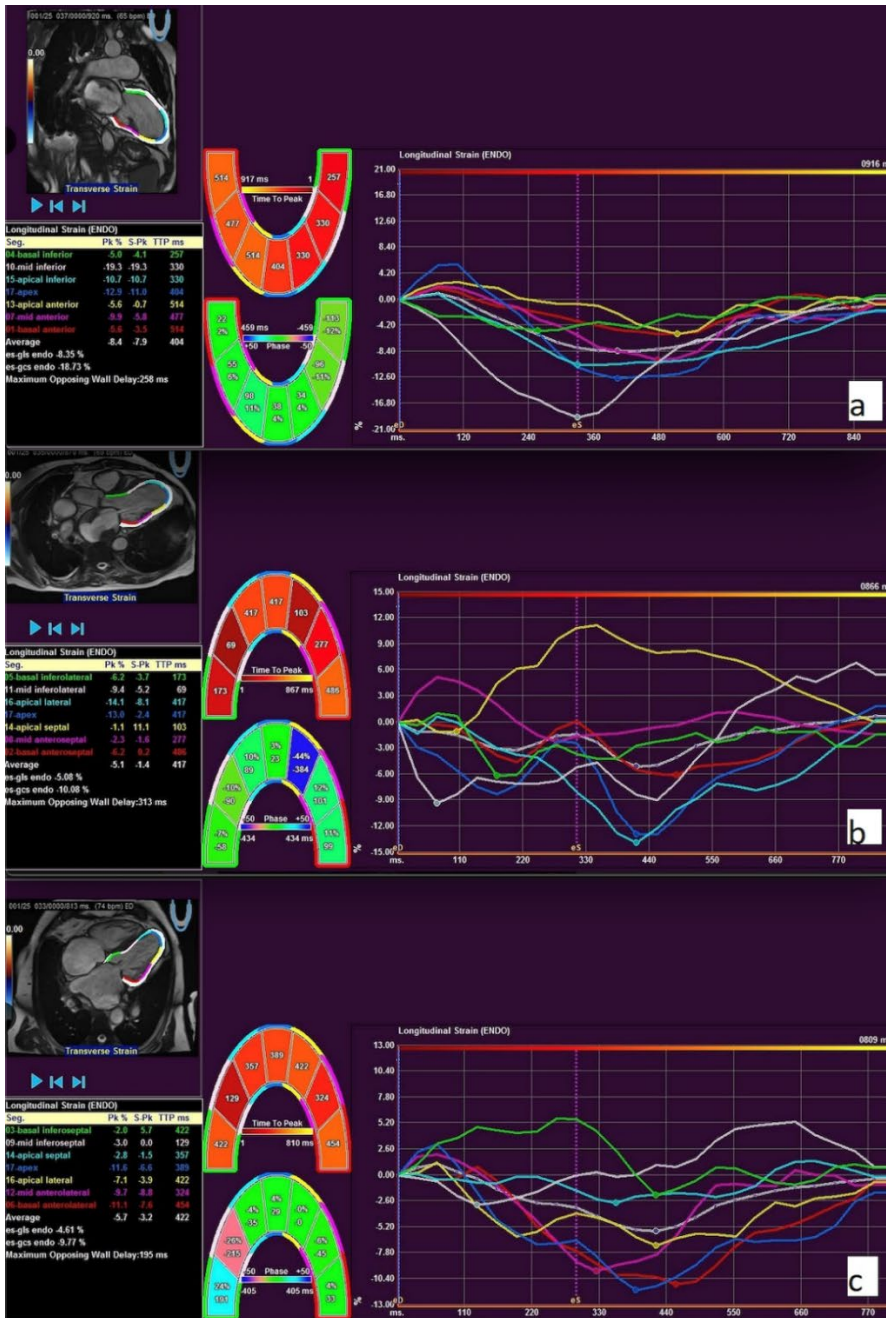
ŠMRT tyrimo metu gauti ilgųjų (dviejų, trijų ir keturių) širdies ertmių bei trumposios ašies judesio vaizdai perkelti į specialią duomenų apdorojimo sistemą (Medis Suite QStarin 2.0; Medis Medicinos vaizdų sistemos, Leidenas, Olandija). Vertinta abiejų skilvelių bendroji išilginė bei apskutinė KS įtampa. Analizė atlikta pusiau automatiniu būdu, kuomet kontūro neatitikimas širdies ciklo metu koreguotas rankiniu būdu. DS bendroji išilginė įtampa išmatuota keturių ertmių judesio vaizduose (3.5.3.1 pav.). KS bendroji

išilginė įtampa apskaičiuota išvedant ilgųjų ašių parametrų vidurkį. KS apskutinė įtampa apskaičiuota išvedant KS trumposios ašies trijų lygių (pamatinio, vidurinio ir viršūninio) parametrų vidurkį (3.5.3.2 pav.).



**3.5.3.1 pav. Miokardo kontūrų žymėjimo metodika išmatuota DS išilginė įtampa keturių ertmių vaizduose**

Vidurinėje dalyje grafiškai atvaizduoti DS segmentai, dešiniajame grafike atvaizduotos įtampos kreivės, kairėje lentelėje pateiktos atskirų segmentų skaitinės įtampos vertėmis.



### 3.5.3.2 pav. Kairiojo skilvelio įtampos matavimo grafikai

Miokardo kontūrų žymėjimo metodika išmatuota KS išilginė įtampa: a) dviejų ertmių, b) trijų ertmių ir c) keturių ertmių vaizduose. Vidurinėje dalyje grafiškai atvaizduoti KS segmentai, dešiniajame grafike atvaizduotos įtampos kreivės, kairėje lentelėje pateiktos atskirų segmentų skaitinės įtampos vertės.

### **3.6. NT-proBNP tyrimo atlikimo ypatumai**

Nustatant diagnozę ir po vienu stebėsenos ir gydymo metų paimtas kraujo tyrimas NT-proBNP koncentracijai serume nustatyti. Kraujas paimtas iš alkūninės venos į vakuuminius mėgintuvėlius ir pristatytas į Kauno klinikų Klinikinės chemijos ir genetikos laboratoriją. Ten kraujo mėginiai centrifuguoti, o plazmos mėginiai užšaldyti  $-80^{\circ}$  C temperatūros šaldyklyje. Jie ištirti imunoelektrochemoluminescencijos metodu (ELISE).

### **3.7. Šešių minučių ėjimo testo atlikimo ypatumai**

Šešių minučių ėjimo testas (6MĖT) atliktas nustatant diagnozę ir po vienu stebėsenos ir gydymo metų vadovaujantis Amerikos Krūtinės Asociacijos gairėmis (128). Prieš tyrimą, pacientas supažindintas su tyrimo eiga, vadovaujantis standartizuotu protokolu, naudojamu Kauno klinikose.

### **3.8. Dešiniųjų širdies ertmių kateterizacijos tyrimo atlikimo ypatumai**

Hemodinaminiam tyrimui atlikti naudotas Swan-Ganz kateteris. Pasitelkiant fluoroskopiją kateteris įvestas per *v. femoralis* – taip pasiektas dešinysis prieširdis. Tuomet išpūstas kateterio balionas. Proksimalinis kateterio galas prijungtas prie spaudimo matuoklio. Stumiant kateterį gilyn, pasiekta tikslinė ertmė: viršutinė tuščioji vena, dešinysis prieširdis, dešinysis skilvelis, plaučių arterijos kamienas. Esant atitinkamose ertmėse, išmatuotas spaudimas (sistolinis, diastolinis, vidutinis) bei kraujo oksigenacija (tuščiosiose venose, dešiniajame prieširdyje, dešiniajame skilvelyje ir plaučių arterijos kamiene). Toliau stumiant kateterį, pasiekus kateterio balionėlio dydžio plaučių arteriją, ją uždarius, pamatuotas pleištinis slėgis, kuris netiesiogiai atspindi spaudimą kairiajame prieširdyje. Vadovaujantis formule, turimais duomenimis, apskaičiuotas plaučių arterijų pasipriešinimas. Pagal Fiko metodą / formulę, apskaičiuotas širdies išstumiamo kraujo tūris per minutę.

### **3.9. Duomenų registravimas ir kaupimasis**

Visi aukščiau aprašyti tyrimai ir jų rezultatai kaupti ir registruoti paciento gydymo stacionare ligos istorijoje bei ambulatorinėse asmens sveikatos priežiūros istorijose. Papildomai sukurta elektroninė duomenų bazė, kurioje kaupta reikalinga moksliniam tyrimui informacija, vėliau ją panaudojant statistinei duomenų analizei.

### 3.10. Rezultatų statistinės analizės metodai

Surinkti duomenys sukaupti duomenų bazėje. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS paketo 22.0 versiją (IBM SPSS, Čikaga, JAV). Analizuojant duomenis naudota aprašomoji statistika, tikrintos statistinės hipotezės apie skirtumus tarp vidurkių dažnumų ir požymių tarpusavio sąsajos. Kiekybinių kintamųjų skirstiniai įvertinti naudojant Kolmogorovo ir Smirnovo testą. Dviejų nepriklausomų grupių vidurkiams palyginti taikytas Mann-Whitney-Wilcoxon testas. Kokybinių požymių tarpusavio sąsajoms vertinti taikytas chi kvadrato ( $\chi^2$ ) kriterijus. Priklausomai nuo imčių dydžio taikytas tikslus (mažoms imtims) ir asimptominis  $\chi^2$  kriterijus. Ryšiai tarp požymių vertinti Spearmano koreliacijos metodu. Tirtų parametrų, reikšmingai išsiskyrusių lyginamojoje analizėje, jautrumui ir specifiškumui palyginti naudotos ROC (*angl. Receiver Operating Characteristics*) kreivės, apskaičiuojant plotą po kreive (*angl. Area Under the Curve, AUC*). Tiriamų požymių jautrumas ir specifiškumas apskaičiuotas pagal šias formules:

$$\text{jautrumas} = \frac{a}{a + c},$$
$$\text{specifiškumas} = \frac{d}{b + d},$$

čia: a – tikrai teigiamų atvejų skaičius; b – tikrai klaidingai teigiamų atvejų skaičius; c – klaidingai neigiamų atvejų skaičius; d – tikrai neigiamų atvejų skaičius.

Išgyvenamumo kreivės gautos naudojant Kaplan-Meier vertinimo metodą. Naudota dviejų pakopų prognozinė analizė: vienamatė Cox regresijos analizė ir binarinė logistinės regresijos analizė. Vienamatėje analizėje nustatytų kintamųjų slenkstinės vertės, panaudotos binarinės logistinės regresijos modelyje. Tyrimo metu skaičiuotas vieno ir trejų metų išgyvenamumas. Tikrinant statistines hipotezes, naudotas 0,05 reikšmingumo lygmuo p.



## 4. REZULTATAI

### 4.1. Bendrosios tyrimo imties charakteristika

Tyrimė iš viso dalyvavo 64 pacientai. Vadovaujantis EKD ir ERD plautinės hipertenzijos gairėmis, doplerechokardiografiniu tyrimo metodu nustatčius vidutinę ir didelę PH tikimybę, hemodinaminio tyrimo metodu išmatavus padidėjusį vidutinį spaudimą plaučių arterijos kamieno, bei normalų pleištinį plaučių kapiliarų spaudimą (VPAS  $61,22 \pm 18,5$  mm Hg, PKPS  $11,2 \pm 2,9$  mm Hg) atrinkti 49 pacientai, kurie atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus, ir sudarė tiriamąją grupę. Kontrolinę grupę sudarė 15 pacientų, kurių vidutinis amžius buvo 55,3 [48,23–62,45] metai, iš jų 8 (53,33 proc.) moterys ir 7 (46,67 proc.) vyrai. Pakartotinai, po vieno metų, ŠMRT tyrimas atliktas 39 pacientams. Per tiriamąjį laikotarpį tikslinei grupei atlikti ir išanalizuoti 103 ŠMRT tyrimai.

Bendroji tiriamosios imties charakteristika pateikta 4.1.1 lentelėje. Vidutinis pacientų amžius – 58,5 metai. Jauniausiam pacientui – 46 metai, o vyriausiam – 70 metų. Moterys sudarė didesniąją dalį tiriamųjų, jų tyrimė dalyvavo 30 (61,2 proc.), o vyrų – 19 (38,8 proc.).

Didžioji dalis tiriamųjų priklausė pirmajai PH grupei – PAH (35/49 pacientai; 71,4 proc.). Į PAH grupę įtraukti sergantys IPAH, JAL-PAH bei Eizenmengerio sindromą turintys pacientai. Likę tiriamieji sirgo LTPH (4 PH grupė, 14 pacientų (28,6 proc.)). Didžiąjai daliai pacientų nustatyta NYHA III funkcinė klasė – 28 (57,12 proc.), o II ir IV funkcinės klasės pacientų skaičius panašus: 11 (22,44 proc.) ir 10 (20,4 proc.) pacientų.

Visiems pirmosios PH grupės pacientams skirtas specifinis, tuo metu prieinamas, PH medikamentinis gydymas (t. y. fosfodiesterazės inhibitoriai, endotelino antagonistai, prostaciklino analogai). 64 proc. skirta monoterapija, 36 proc. ligonių taikytas kombinuotas gydymas vaistų deriniu. Daliai LTPH grupės pacientų reikėjo operacinio gydymo, tačiau Lietuvoje iki 2017 metų nebuvo tinkamų sąlygų atlikti plaučių arterijų tromboendarterektomijos operacijų, todėl visi LTPH pacientai iki 2017 metų gydyti medikamentais pagal neoperabilių pacientų gaires. 2017–2018 metais trims LTPH pacientams, bendradarbiaujant su Amsterdamo (Olandija) Vrijė universiteto Medicinos centro Pulmonologijos klinika, sėkmingai atlikta tromboendarterektomija. Visi operuoti LTPH pacientai išgyveno tiriamuoju laikotarpiu, tačiau į bendrojo išgyvenamumo analizę šie pacientai neįtraukti. Kiti LTPH pacientai pateko į neoperabilių pacientų grupę.

IKPH pacientams atlikus šešių minučių ėjimo testą (6MĖT), nueito atstumo mediana siekė 285,0 [217,5–408,0] metrus bei nustatyta ženkliai padidėjusi NT-proBNP koncentracijos mediana kraujo serume – 1738,0 [469,0–4100,0] ng/l.

**4.1.1 lentelė.** *Tiriamosios pacientų imties demografinė ir klinikinė charakteristika*

Duomenys	IKPH pacientų grupė (n = 49)
Amžius (metai)	58,5 [46,38–70,04]
Moterys / Vyrai	30 (61,2)/19 (38,8)
NYHA klasė 2/3/4	11 (22,44)/28 (57,12)/10 (20,4)
IKPH etiologija	
IPAH	21 (42,9)
JAL-PAH	8 (16,3)
Eizenmengerio sindromas	6 (12,8)
LTPH	14 (28,6)
Hemodinaminis tyrimas	
VPAS (mm Hg)	61,22 ± 18,5
PKPS (mm Hg)	11,2 ± 2,9
2D echokardiografinis tyrimas	
VPAS (mm Hg)	46,5 [42,38–48,63]
SPAS (mm Hg)	91,5 [61,75–103,75]
Kiti tyrimai	
6MĖT (m)	285,0 [217,5–408,0]
NT-proBNP (ng/l)	1738,0 [469,0–4100,0]

IPAH – idiopatinė plaučių arterinė hipertenzija; JAL-PAH – plaučių arterinė hipertenzija susijusi su jungiamojo audinio liga; LTPH – lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija; NYHA – angl. *New York Heart Association* funkcinė klasė; VPAS – vidutinis spaudimas plaučių arterijoje; PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas, 6MĖT – šešių minučių ėjimo testas; NT-proBNP – N-galinio pro-B tipo natriurezinis peptidas. Pateiktos verčių medianos [interkvartilinis intervalas], vidurkis ± standartinis nuokrypis ar n (proc.).

**4.2. Dešiniojo ir kairiojo skilvelių tūrių, funkcijos ir mechanikos parametrų palyginimas tarp ikikapiliarine plautine hipertenzija sergančių ir kontrolinės grupės pacientų**

Pirmuoju tyrimo etapu IKPH grupės pacientų ŠMRT duomenys palyginti su kontrolinės grupės pacientų duomenimis, vertinant skilvelių tūrių, funkcijos ir miokardo deformacijos parametrų skirtumus. IKPH (tiriamosios) gru-

pės ligoniams nustatyti didesni DS tūrio indeksai diastolės ir sistolės gale ( $p < 0,001$  ir  $p < 0,001$ ), mažesnė dešiniojo skilvelio išstūmio frakcija ( $p < 0,001$ ) bei sumažėjusi DS bendroji ( $p < 0,001$ ), laisvosios sienelės ir TSP išilginė įtampa ( $p < 0,001$  ir  $p = 0,001$ , atitinkamai), palyginti su kontrolinės grupės pacientų duomenimis.

Kairiojo skilvelio galinio diastolinio ir sistolinio tūrių indeksai tarp grupių nesiskyrė, tačiau tiriamosios grupės pacientams nustatyta sumažėjusi KS išstūmio frakcija ( $p = 0,019$ ) bei KS bendroji išilginė ( $p < 0,001$ ) ir apsuikinė ( $p < 0,001$ ) įtampa, palyginti su kontrolinės grupės pacientų duomenimis (4.2.1 lentelė).

**4.2.1 lentelė.** Skilvelių geometrijos, funkcijos ir mechanikos parametrų palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupės pacientų

Duomenys	PH grupė (n = 49)	Kontrolinė grupė (n = 15)	p vertė
DS parametrai			
DS GDTi (ml/m <sup>2</sup> )	90,07 ± 28,09	58,65 ± 14,31	< 0,001
DS GSTi (ml/m <sup>2</sup> )	57,0 ± 24,42	22,88 ± 9,19	< 0,001
DS IF (proc.)	38,27 ± 13,24	61,35 ± 9,08	< 0,001
DS BIĮ (proc.)	-14,62 ± 5,22	-21,55 ± 5,87	< 0,001
DS LSIĮ (proc.)	-18,71 ± 6,82	-26,67 ± 7,74	< 0,001
DS TSPIĮ (proc.)	-11,33 ± 5,45	-17,39 ± 5,88	0,001
KS parametrai			
KS GDTi (ml/m <sup>2</sup> )	71,78 ± 30,47	71,59 ± 15,6	0,398
KS GSTi (ml/m <sup>2</sup> )	35,07 ± 24,58	27,47 ± 19,94	0,252
KS IF (proc.)	54,2 ± 12,48	62,71 ± 9,45	0,019
KS BIĮ (proc.)	-16,99 ± 5,81	-23,67 ± 5,06	< 0,001
KS BAĮ (proc.)	-30,95 ± 8,45	-39,11 ± 7,01	0,001

DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis; GDTi – galinio diastolinio tūrio indeksas; GSTi – galinio sistolinio tūrio indeksas; IF – išstūmio frakcija; BIĮ – bendroji išilginė įtampa; LSIĮ – laisvosios sienelės išilginė įtampa; TSPIĮ – tarpkilvelinės pertvaros išilginė įtampa; BAĮ – bendroji apsuikinė įtampa. Pateikti verčių vidurkiai ± SD.

### 4.3. Skilvelių funkcijos ir deformacijos rodmenų bei biožymenų koreliacijos vertinimas

Nustatytos koreliacijos tarp dešiniojo skilvelio išstūmio frakcijos, abiejų skilvelių miokardo deformacijos rodmenų bei NT–proBNP verčių (4.3.1 lentelė). DS IF reikšmingai koreliavo su KS bendraja išilgine ( $r = -0,381$ ,

p = 0,017), KS apsuokine įtampa (r = -0,339, p = 0,035) bei padidėjusia NT-proBNP koncentracija serume (r = -0,441, p = 0,002). Nustatyta DS bendrosios (r = 0,39, p = 0,034) bei laisvosios sienos (r = 0,385, p = 0,019) išilginės įtampos patikima koreliacija su padidėjusia NT-proBNP verte (4.3.1 lentelė).

**4.3.1 lentelė.** Dešiniojo skilvelio sistolinės funkcijos, abiejų skilvelių deformacijos rodmenų bei biožymens tarpusavio koreliacija tiriamojoje imtyje

r vertė, p vertė	DS STi	DS IF	KS BIĮ	KS BAĮ	DS LSIĮ	DS TSPĮ	DS BIĮ	NT- proBNP
DS STi		0,487 < 0,001	-0,214 0,192	-0,308 0,057	-0,269 0,097	-0,219 0,18	-0,273 0,093	-0,15 0,314
DS IF			-0,381 0,017	-0,339 0,035	-0,524 0,001	-0,419 0,008	-0,537 <0,001	-0,441 0,002
KS BIĮ				0,616 < 0,001	0,164 0,32	0,234 0,151	0,189 0,249	0,117 0,489
KS BAĮ					0,046 0,783	0,239 0,143	0,148 0,37	-0,029 0,866
DS LSIĮ						0,474 0,002	0,864 < 0,001	0,385 0,019
DS TSPĮ							0,844 < 0,001	0,238 0,156
DS BIĮ								0,349 0,034

DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis; STi – sistolinio tūrio indeksas; IF – išstūmio frakcija; BIĮ – bendroji išilginė įtampa; BAĮ – bendroji apsuokinė įtampa; LSIĮ – laisvosios sienelės išilginė įtampa; TSPĮ – tarpkilvelinės pertvaros išilginė įtampa; NT-proBNP – N-galinio pro-B tipo natriurezinis peptidas; r – koreliacijos koeficientas.

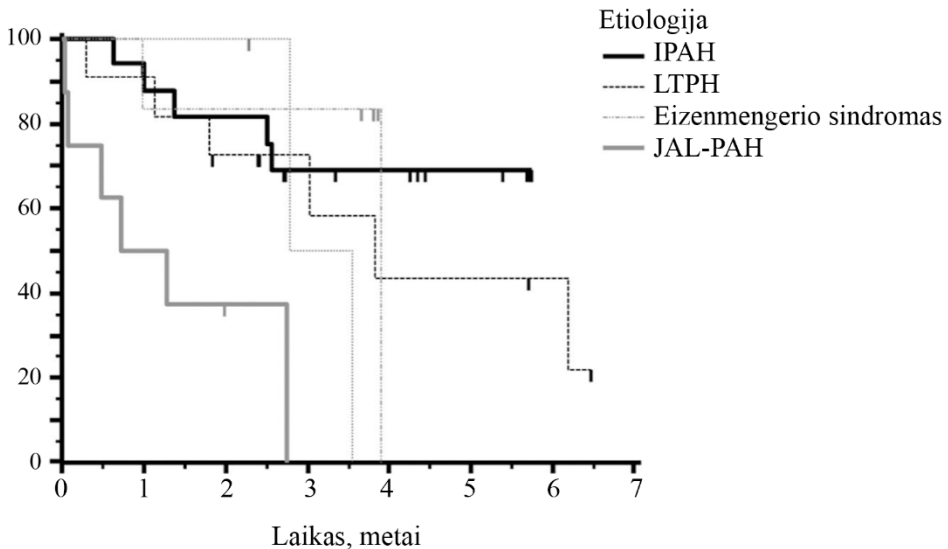
**4.4. Vienų ir trejų metų išgyvenamumo analizė, esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai**

**4.4.1. Klinikinių parametų įtaka išgyvenamumui**

Tiriamieji pagal išgyvenamumą suskirstyti į dvi grupes: išgyvenę ir neišgyvenę. Trys LTPH sergantys pacientai į bendro išgyvenamumo analizę neįtraukti, kadangi jiems atlikta tromboendarterektomijos operacija. Vienų metų išgyvenamumo analizėje dalyvavo 49, o bendro išgyvenamumo – 46 IKPH sergantys pacientai, atitinkantys įtraukimo į tyrimą kriterijus.

Tiriamuoju laikotarpiu pacientų išgyvenamumo mediana – 3,8 [2,4–5,4] metai. Pacientų vienų metų išgyvenamumas – 79,6 proc. Bendro išgyvena-

mumo kreivė atsižvelgiant į PH etiologiją pateikta 4.4.1.1 paveiksle. Visi pacientai mirė dėl kardiopulmoninių priežasčių.



**4.4.1.1 pav.** Kaplan-Meier išgyvenamumo kreivė atsižvelgiant į PH etiologiją

IPAH – idiopatinė plaučių arterinė hipertenzija; LTPH – lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija; JAL-PAH – plaučių arterinė hipertenzija susijusi su jungiamojo audinio liga; PH – plautinė hipertenzija. Pagal Log Rank  $\chi^2 = 19,062$ , lls = 4,  $p = 0,001$ , pagal Breslov  $\chi^2 = 15,962$ , lls = 4,  $p = 0,003$ ; lls – laisvės laipsnių skaičius.

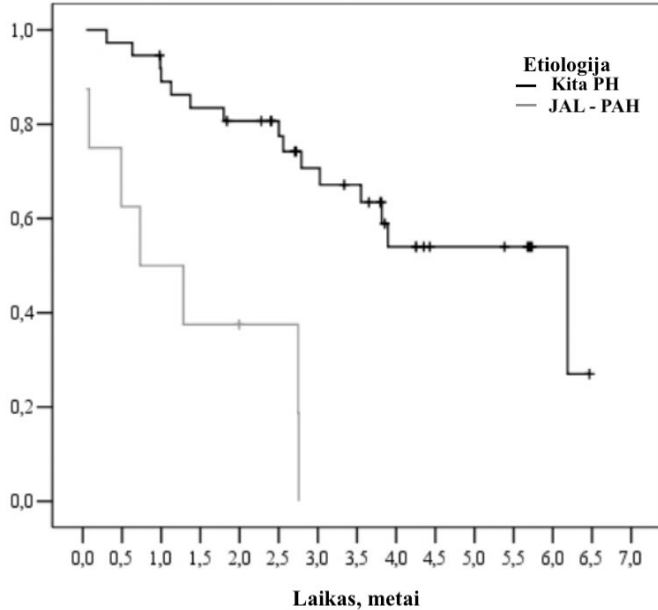
Pagal išgyvenamumą suskirstytų pacientų klinikinės charakteristikos pateiktos 4.4.1.1 lentelėje. Pacientų amžius, pasiskirstymas pagal lytį, NYHA funkcinės klasės, 6MĖT duomenys statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė.

Sergantiems plaučių arterine hipertenzija, susijusia su jungiamojo audinio liga (JAL-PAH), nustatytas reikšmingai mažesnis vienu bei trejų metų išgyvenamumas, palyginti su kitos kilmės PH ( $p = 0,031$  ir  $p = 0,02$ ). Šioje grupėje 44 proc. ( $n = 4$ ) pacientų mirė per pirmuosius metus, o visu tiriamuoju laikotarpiu iš aštuonių sirgusiųjų JAL-PAH išgyveno tik vienas pacientas. Nustatyta, kad pacientams, kuriems diagnozuota jungiamojo audinio ligos sukelta plaučių arterinė hipertenzija, šansų santykis numirti per pirmuosius metus siekia 5,833 [1,138–29,899], šansų santykis mirti per visą tiriamąjį periodą – 9,625 [1,075–86,175], o reliatyvi rizika 5,835 [2,193–15,525]. JAL-PAH sergančių pacientų išgyvenamumo palyginimas su kitos etiologijos plautine hipertenzija sergančių pacientų išgyvenamumu pavaizduotas 4.4.1.2 pav.

**4.4.1.1 lentelė.** Tiriamosios imties išgyvenusių ir neišgyvenusių pacientų demografinė ir klinikinė charakteristika

Duomenys	Išgyvenę	Neišgyvenę	p vertė
Amžius (metai)	58,53 [47,67–70,64]	55,15 [45,18–68,1]	0,884
Moterys/vyrai	25 (83,3)/14 (73,7)	5 (16,7)/5 (26,3)	0,419
NYHA klasė 2/3/4	9 (23,04)/25 (64,0)/5 (12,8)	2 (20,0)/3 (30,0)/5 (50,0)	0,708
PH etiologija			
IPAH	17 (43,6)	4 (40,0)	0,363
JAL-PAH	4 (10,3)	4 (40,0)	0,012
Eizenmengerio sindromas	5 (12,8)	1 (10,0)	0,404
LTPH	13 (33,3)	1 (10,0)	0,073
Hemodinaminio tyrimo duomenys			
VPAS (mm Hg)	61,49 ± 19,1	58,75 ± 13,79	0,783
PAPS (mm Hg)	12,8 ± 2,2	13,2 ± 1,3	0,43
2D echokardiografinio tyrimo duomenys			
VPAS (mm Hg)	45,0 [42,0–46,5]	48,5 [46,0–52,0]	0,045
SPAS (mm Hg)	90,0 [61,75–103,0]	95,0 [59,25–110,875]	0,76
Kiti tyrimai			
6MĖT (m)	280,0 [240,0–405,0]	225,0 [170,0–419,0]	0,69
NT-proBNP (ng/l)	1472,0 [398,75–3322,0]	3683,0 [1902,5–6957,0]	0,016

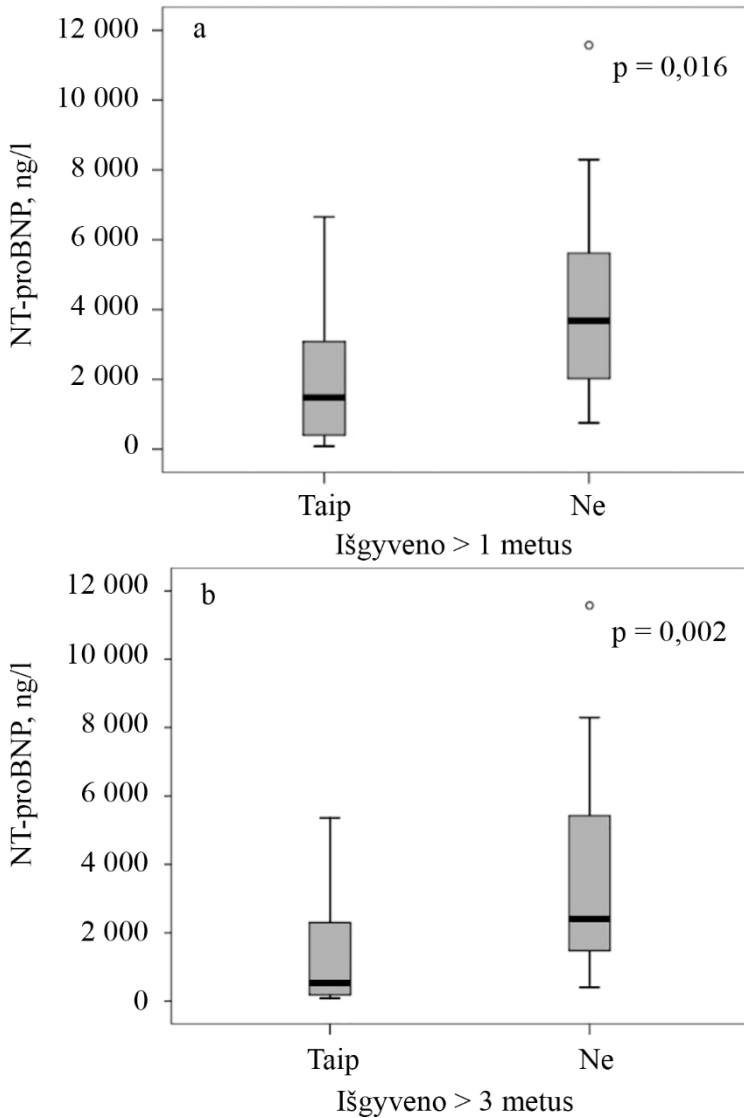
IPAH – idiopatinė plaučių arterinė hipertenzija; JAL-PAH – plaučių arterinė hipertenzija susijusi su jungiamojo audinio liga; LTPH – lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija; NYHA – New York Heart Association funkcinė klasė; VPAS – vidutinis spaudimas plaučių arterijoje; SPAS – sistolinis spaudimas plaučių arterijoje; PAPS – plaučių arterijos pleištinis spaudimas; 6MĖT – šešių minučių ėjimo testas; NT-proBNP – N-galinio pro-B tipo natriurezinis peptidas. Pateiktos verčių medianos [interkvartilinis intervalas], vidurkis ± standartinis nuokrypis ar n (proc.). NYHA p = 0,708, IIs = 2.



**4.4.1.2 pav.** *JAL-PAH sergančių pacientų išgyvenamumo kreivės palyginimas su kitų PH etiologijos išgyvenamumo kreive*

PH – plautinė hipertenzija; JAL-PAH – plaučių arterinė hipertenzija susijusi su jungiamojo audinio liga. Pagal Log Rank ir Breslow IIs = 1,  $p < 0,001$  (IIs – laisvės laipsnių skaičius).

Tiriamosios grupės neišgyvenusių pacientų hemodinaminiai PA spaudimo matavimai nesiskyrė nuo išgyvenusiųjų grupės, tačiau šios grupės pacientams nustatyta didesnė NT-proBNP koncentracija, analizuojant vienų ( $p = 0,016$ ) ir trejų metų ( $p = 0,002$ ) išgyvenamumą.



**4.4.1.3 pav.** *Vienų (a) ir trejų (b) metų išgyvenamumo stačiakampės diagramos: išgyvenusiųjų ir neišgyvenusiųjų pacientų NT-proBNP koncentracijos kraujyje palyginimas*

NT-proBNP – N-galinio pro-B tipo natriurezinis peptidas.



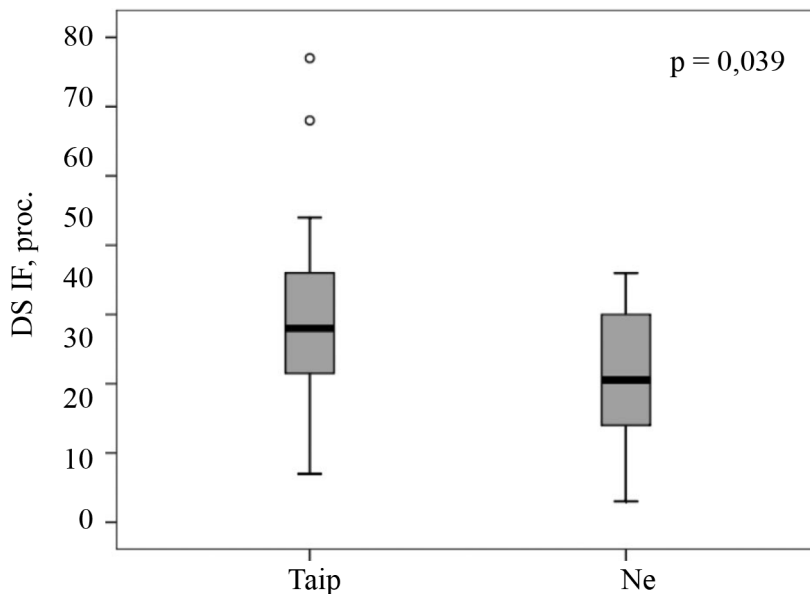
#### 4.4.2. Širdies skilvelių tūrių, funkcijos ir mechanikos pokyčių įtaka vienu metų išgyvenamumui

Nustatyta, kad vienus metus išgyvenusius pacientų dešiniojo skilvelio išstūmio frakcija buvo didesnė, palyginti su neišgyvenusius pacientų ( $p = 0,039$ ). Duomenys pateikti 4.4.2.1 lentelėje ir 4.4.2.1 pav. Kitų parametrų vertės tarp tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

##### 4.4.2.1 lentelė. Pradinių ŠMRT tūrinių ir funkcinų parametrų palyginimas tarp vienus metus išgyvenusius ir neišgyvenusius pacientų

Duomenys	Išgyvenę	Neišgyvenę	p vertė
DS GDTi (ml/m <sup>2</sup> )	84,0 [68,0–101,0]	87,0 [78,0–125,75]	0,312
DS GSTi (ml/m <sup>2</sup> )	50,0 [41,0–65,0]	67,0 [47,25–82,5]	0,073
DS STi (ml/m <sup>2</sup> )	33,0 [25,0–38,0]	28,75 [20,75–34,75]	0,259
DS MMi (g/m <sup>2</sup> )	53,0 [40,5–57,5]	54,0 [43,0–77,75]	0,116
DS IF (proc.)	38,0 [31,0–46,0]	30,5 [21,5–40,75]	0,039
KS GDTi (ml/m <sup>2</sup> )	64,0 [55,0–81,0]	64,0 [46,5–79,0]	0,604
KS GSTi (ml/m <sup>2</sup> )	32,0 [20,0–38,0]	32,0 [22,0–41,75]	0,213
KS STi (ml/m <sup>2</sup> )	36,0 [31,0–45,0]	31,5 [25,5–47,5]	0,275
KS IF (proc.)	55,0 [46,0–63,0]	49,0 [42,25–53,75]	0,140
DPr plotas (cm <sup>2</sup> )	29,0 [24,0–34,0]	33,0 [26,0–39,5]	0,355
KPr plotas (cm <sup>2</sup> )	22,0 [17,0–28,0]	18,0 [15,75–22,0]	0,2

DS – dešinysis skilvelis; GDTi – galinio diastolinio tūrio indeksas; GSTi – galinio sistolinio tūrio indeksas; STi – sistolinio tūrio indeksas; MMi – miokardo masės indeksas, IF – išstūmio frakcija; KS – kairysis skilvelis; DPr – dešinysis prieširdis; KPr – kairysis prieširdis. Pateiktos verčių medianos [interkvartilinis intervalas].



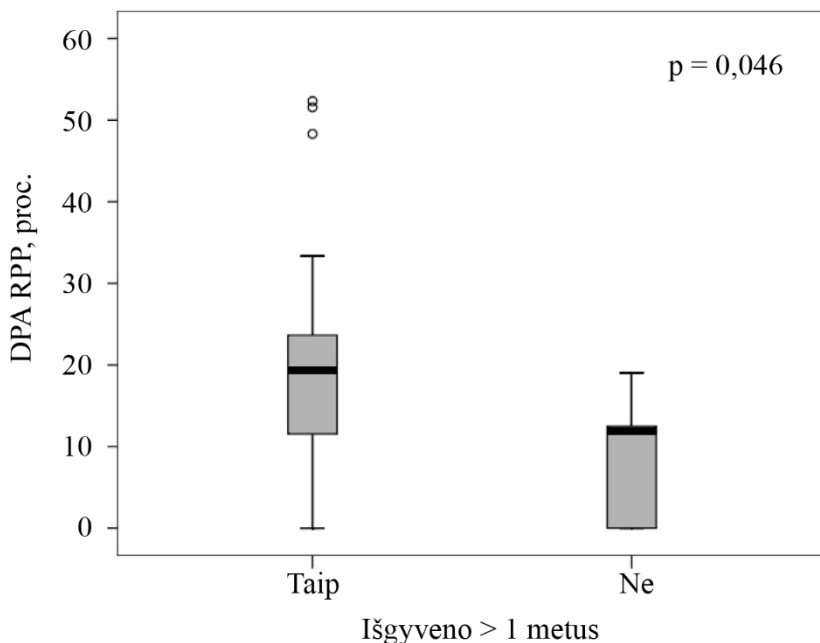
Išgyveno > 1 metus

**4.4.2.1 pav.** Pradinio tyrimo metu išmatuotos dešiniojo skilvelio išstūmio frakcijos skirtumų tarp vienus metus išgyvenusių ir neišgyvenusių pacientų stačiakampės diagramos

DS – dešinysis skilvelis; IF – išstūmio frakcija.

#### 4.4.3. Plaučių arterijų ploto ir elastingumo pokyčių svarba vienu metų išgyvenamui

Vienus metus neišgyvenusiems pacientams nustatytas reikšmingai sumažėjęs dešinėsios plaučių arterijos (DPA) elastingumas (RPP) ( $p = 0,046$ ) (4.4.3.1 pav.). Kiti plaučių arterijų parametrai tarp vienus metus išgyvenusiųjų ir neišgyvenusiųjų statistiškai reikšmingai nesiskyrė (4.4.3.1 lentelė)



**4.4.3.1 pav.** Dešiniojos plaučių arterijos elastingumo skirtumų tarp vienus metus išgyvenusių ir neišgyvenusių pacientų stačiakampės diagramos  
DPA – dešiniojo plaučio arterija; RPP – reliatyvusis ploto pokytis.

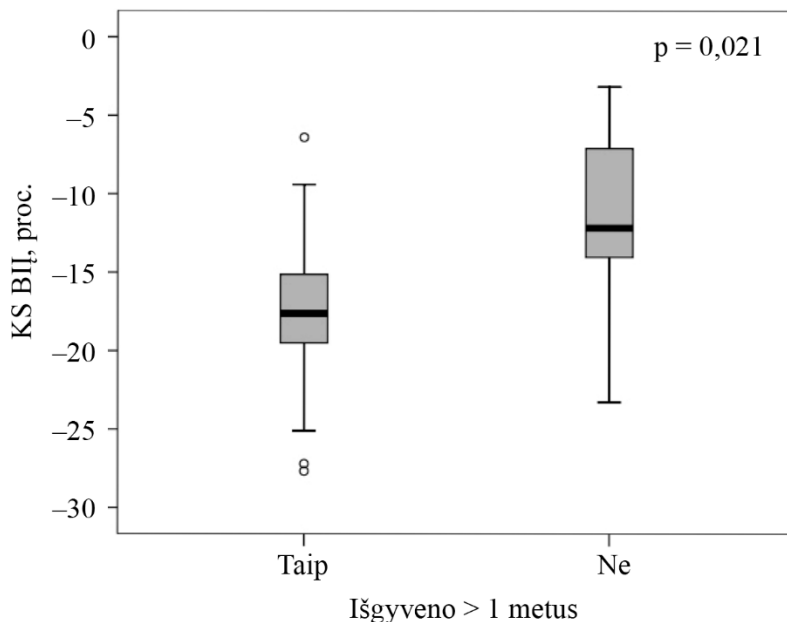
**4.4.3.1 lentelė.** Pradinio ŠMRT tyrimo metu išmatuotų plaučių arterijų parametrų skirtumai tarp vienus metus išgyvenusių ir neišgyvenusių pacientų

Duomenys	Išgyvenę (n = 39)	Neišgyvenę (n = 10)	p vertė
PAmaks (mm <sup>2</sup> )	10,55 [8,33–12,63]	9,09 [7,9–11,23]	0,386
PAmin (mm <sup>2</sup> )	9,15 [7,45–11,06]	7,66 [6,7–10,44]	0,465
PA RPP (proc.)	13,25 [8,53–19,8]	9,26 [5,36–22,26]	0,254
DPAmaks (mm <sup>2</sup> )	5,8 [4,6–7,11]	6,4 [5,75–6,76]	0,504
DPAmin (mm <sup>2</sup> )	4,76 [3,75–6,25]	5,72 [4,83–6,01]	0,373
DPA RPP (proc.)	19,36 [11,48–23,79]	11,89 [0,0–15,77]	0,046
KPA maks (mm <sup>2</sup> )	4,85 [4,34–6,15]	4,74 [0,0–5,76]	0,357
KPAmin (mm <sup>2</sup> )	4,2 [3,86–5,65]	4,65 [4,02–4,93]	0,9
KPA RPP (proc.)	12,86 [8,57–17,34]	9,45 [0,0–15,67]	0,277

PA – plaučių arterija; DPA – dešinioji plaučių arterija; KPA – kairioji plaučių arterija; maks – maksimalus; min – minimalus; RPP – reliatyvusis ploto pokytis.  
Pateiktos verčių medianos [interkvartilinis intervalas].

#### 4.4.4. Miokardo deformacijos rodiklių palyginimas atsižvelgiant į vienu metų išgyvenamumą

Vienų metų neišgyvenusiųjų grupės ligoniams nustatyta reikšmingai mažesnė KS bendroji išilginė įtampa (BIĮ) ( $p = 0,021$ ) (4.4.4.1 pav.). KS apsuikinė įtampa statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė. DS bendroji išilginė įtampa buvo sumažėjusi neišgyvenusiems pacientams, tačiau reikšmingo skirtumo negauta ( $p = 0,134$ ) (4.4.4.1 lentelė).



**4.4.4.1 pav.** Kairiojo skilvelio bendrosios išilginės įtampos skirtumų tarp vienus metų išgyvenusių ir neišgyvenusių pacientų stačiakampės diagramos

KS – kairysis skilvelis; BIĮ – bendroji išilginė įtampa; p – vertė vadovaujantis Mann-Whitney testu.

**4.4.4.1 lentelė.** Skilvelių miokardo deformacijos parametrų pradinio tyrimo metu skirtumai, atsižvelgiant į vienu metų išgyvenamumą

Duomenys	Išgyvenę (n = 39)	Neišgyvenę (n = 10)	p vertė
DS BIĮ (proc.)	-14,15 [-16,68–(-11,53)]	-10,5 [-18,0–(-8,3)]	0,134
KS BIĮ (proc.)	-17,61 [-19,78–(-15,11)]	-12,17 [-18,57–(-6,85)]	0,021
KS BAĮ (proc.)	-31,6 [-35,82–(-26,39)]	-29,9 [-32,28–(-21,88)]	0,224

DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis; BIĮ – bendroji išilginė įtampa; BAĮ – bendroji apsuikinė įtampa. Pateiktos verčių medianos [interkvartilinis intervalas].

#### 4.4.5. Širdies skilvelių tūrių, funkcijos ir mechanikos pokyčių įtaka trejų metų išgyvenamumui

Tiriamuoju laikotarpiu pacientų išgyvenamumo mediana – 3,8 [2,4–5,4] metai. Išgyvenusiems pacientams nustatytas didesnis dešiniojo skilvelio sistolinio tūrio indeksas bei geresnė DS išstūmio frakcija ( $p = 0,044$  ir  $p = 0,036$ , atitinkamai) pradinio ŠMRT tyrimo metu. Duomenys pateikti 4.4.5.1 lentelėje ir 4.4.5.1 pav. Kitų parametrų vertės tarp tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

**4.4.5.1 lentelė. Pradinių ŠMRT tūrinių ir funkcinų parametrų palyginimas, atsižvelgiant į trejų metų išgyvenamumą**

Duomenys	Išgyvenę (n = 23)	Neišgyvenę (n = 23)	p vertė
DS GDTi (ml/m <sup>2</sup> )	83,0 [65,0–114,0]	86,0 [72,0–102,0]	0,448
DS GSTi (ml/m <sup>2</sup> )	50,0 [35,0–68,0]	55,0 [45,0–77,0]	0,166
DS STi (ml/m <sup>2</sup> )	35,0 [26,0–40,0]	28,0 [21,0–37,0]	0,044
DS MMi (g/m <sup>2</sup> )	54,0 [34,0–59,0]	52,0 [42,5–62,5]	0,585
DS IF (proc.)	43,0 [31,0–47,0]	35,0 [24,0–43,0]	0,036
KS GDTi (ml/m <sup>2</sup> )	64,0 [53,0–81,0]	60,0 [51,0–86,0]	0,668
KS GSTi (ml/m <sup>2</sup> )	33,0 [24,0–37,0]	32,0 [18,0–42,0]	0,397
KS STi (ml/m <sup>2</sup> )	33,0 [29,0–44,0]	36,0 [31,0–47,0]	0,403
KS IF (proc.)	55,0 [45,0–61,0]	53,0 [46,0–65,0]	0,429
DPr plotas (cm <sup>2</sup> )	29,0 [23,0–33,0]	32,5 [25,5–36,5]	0,285
KPr plotas (cm <sup>2</sup> )	22,0 [16,0–27,0]	19,0 [17,0–25,0]	0,956

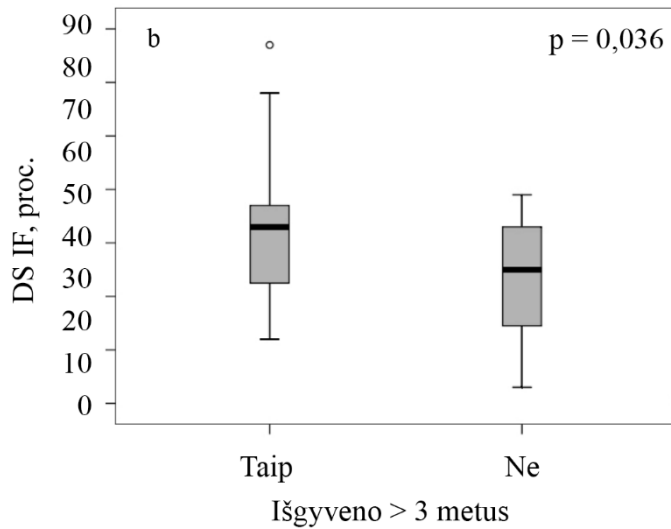
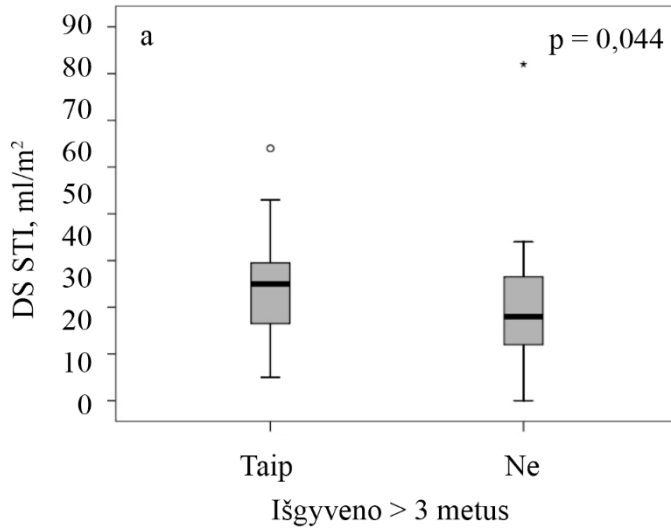
DS – dešinysis skilvelis; GDTi – galinio diastolinio tūrio indeksas;

GSTi – galinio sistolinio tūrio indeksas; STi – sistolinio tūrio indeksas;

IF – išstūmio frakcija; MMi – miokardo masės indeksas; KS – kairysis skilvelis;

DPr – dešinysis prieširdis; KPr – kairysis prieširdis.

Pateiktos verčių medianos [interkvartilinis intervalas].



**4.4.5.1 pav.** Dešiniojo skilvelio sistolinio tūrio indekso (a) ir išstūmio frakcijos (b) palyginimų tarp trejus metus išgyvenusių ir neišgyvenusių pacientų stačiakampės diagramos

DS – dešinysis skilvelis; STi – sistolinio tūrio indeksas; IF – išstūmio frakcija.

#### 4.4.6. Plaučių arterijų parametrų rezultatų vertinimas, atsižvelgiant į trejų metų išgyvenamumą

Trejų metų išgyvenamumo analizėje plaučių arterijų parametrai tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. ŠMRT tyrimo metu išmatuotų plaučių arterijų ploto ir elastingumo parametrų rezultatai pateikti 4.4.6.1 lentelėje.

**4.4.6.1 lentelė.** Pradinio ŠMRT tyrimo metu išmatuotų plaučių arterijų parametrų vertės, atsižvelgiant į trejų metų išgyvenamumą

Duomenys	Išgyvenę (n = 23)	Neišgyvenę (n = 23)	p vertė
PA dydis (mm)	33,5 [31,75–36,5]	33,0 [30,0–36,0]	0,411
PAmaks (mm <sup>2</sup> )	10,51 [8,25–12,16]	9,85 [7,91–12,4]	0,498
PAmin (mm <sup>2</sup> )	9,28 [7,54–10,6]	8,28 [6,7–11,0]	0,62
PA RPP (proc.)	12,05 [8,52–18,34]	12,24 [7,9–19,8]	0,581
DPA dydis (mm)	24,0 [21,0–27,0]	24,0 [21,75–27,0]	0,781
DPAmaks (mm <sup>2</sup> )	5,55 [4,23–6,95]	6,34 [5,2–7,19]	0,141
DPAmin (mm <sup>2</sup> )	4,45 [3,64–5,63]	5,39 [4,08–6,19]	0,196
DPA RPP (proc.)	17,46 [13,1–25,64]	12,92 [10,45–22,79]	0,287
KPA dydis (mm)	23,0 [20,75–24,0]	23,0 [22,0–26,5]	0,377
KPAmaks (mm <sup>2</sup> )	4,58 [3,84–5,36]	5,05 [4,43–5,87]	0,348
KPAmin (mm <sup>2</sup> )	4,15 [3,69–4,95]	4,66 [4,08–5,17]	0,136
KPA RPP (proc.)	10,74 [8,64–16,47]	12,06 [3,76–16,35]	0,559

PA – plaučių arterija; DPA – dešinioji plaučių arterija; KPA – kairioji plaučių arterija; maks – maksimalus plotas; min – minimalus plotas; RPP – reliatyvusis ploto pokytis. Pateiktos verčių medianos [interkvartilinis intervalas].

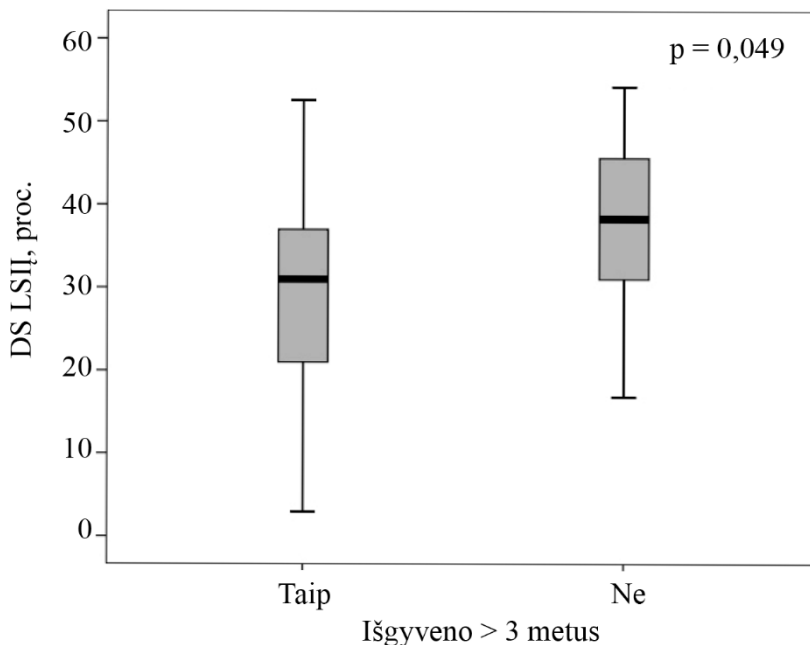
#### 4.4.7. Miokardo deformacijos rodiklių palyginimas, atsižvelgiant į trejų metų išgyvenamumą

Pradinio tyrimo metu nustatyta reikšmingai sumažėjusi dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės išilginė įtampa (DS LSI), trejus metus neišgyvenusiujų grupėje (p = 0,049) (4.4.7.1 pav.). Kiti skilvelių miokardo deformacijos rodmenys trejų metų išgyvenamumo analizėje reikšmingai tarp grupių nesiskyrė (4.4.7.1 lentelė).

**4.4.7.1 lentelė.** Skilvelių miokardo deformacijos parametrų pradinio tyrimo metu skirtumai, atsižvelgiant į trejų metų išgyvenamumą

Duomenys (proc.)	Išgyvenę (n = 23)	Neišgyvenę (n = 23)	p vertė
DS BIĮ	-14,1 (-20,1–(-11,9))	-13,75 (-16,53–(-9,85))	0,272
DS LSIĮ	-19,5 (-27,5–(-16,3))	-15,85 (-19,93–(-12,13))	0,049
DS TSPIĮ	-12,2 (-14,3–(8,9))	-11,1 (-15,8–(-6,68))	0,841
KS BIĮ	-18,37 (-22,37–(-15,03))	-15,7 (-19,76–(-11,85))	0,315
KS BAĮ	-31,1 (-34,7–(-22,57))	-31,78 (-37,02–(-26,48))	0,338

DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis; BIĮ – bendroji išilginė įtampa; LSIĮ – laisvosios sienelės išilginė įtampa; TSPIĮ – tarpkilvelinės pertvaros išilginė įtampa; BAĮ – bendroji apskutinė įtampa. Pateiktos verčių medianos [interkvartilinis intervalas].



**4.4.7.1 pav.** Dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės išilginės įtampos skirtumų tarp trejus metus išgyvenusių ir neišgyvenusių pacientų stačiakampės diagramos

DS – dešinysis skilvelis; LSIĮ – laisvosios sienelės išilginė įtampa.



#### **4.5. Širdies skilvelių tūrinių, funkcijos ir deformacijos parametų, plaučių arterijų standumo, klinikinių rodmenų bei biožymens pokyčio per vienus metus vertinimas, atsižvelgiant į trejų metų išgyvenamumą**

Vienus metus išgyvenusiems pacientams atliktas pakartotinis ŠMRT tyrimas, 6MĖT bei NT-proBNP kiekio kraujo serume ištyrimas.

Nustatytas dešiniojo skilvelio parametų reikšmingas kitimas per vienus metus, turintis įtakos trejų metų išgyvenumui. DS miokardo masės indeksas išgyvenusiems reikšmingai sumažėjo ( $\Delta$  7,0 [-2,3–9,5] ( $\text{g}/\text{m}^2$ ),  $p = 0,023$ ), o neišgyvenusiems pacientams – padidėjo ( $\Delta$  5,0 [1,5–9,5] ( $\text{g}/\text{m}^2$ ),  $p = 0,039$ ). Taip pat išgyvenusiems stebėta DS tūrių mažėjimo tendencija, o neišgyvenusiems DS tūriai didėjo.

Kitų dešiniojo skilvelio parametų reikšmingo pokyčio per vienus metus, turinčio įtakos trejų metų išgyvenamumui, nestebėta.

Nustatyti reikšmingi kairiojo skilvelio tūrio ir funkcijos pokyčiai per vienus metus, kurie turėjo įtakos trejų metų išgyvenamumui. Išgyvenusiems pacientams per vienus metus padidėjo KS galinio diastolinio tūrio indeksas ( $\Delta$  2,0 [0,5–6,5] ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ),  $p = 0,027$ ) bei KS sistolinio tūrio indeksas ( $\Delta$  5,5 [-1,3–7,8] ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ),  $p = 0,009$ ). Išgyvenusiems pacientams stebėta KS išstūmio frakcijos didėjimo per vienus metus tendencija ( $\Delta$  3,0 [-2,5–10,3] (proc.),  $p = 0,058$ ). Neišgyvenusiems pacientams KS tūriai ir funkcija per vienus metus nekito (4.5.1 lentelė).

Neišgyvenusiems pacientams po vienu stebėsenos ir gydymo metų sumažėjo PA maksimalus diametras ( $\Delta$  0,5 [0,2–2,0] mm,  $p = 0,016$ ) bei dešinėsios plaučių arterijos elastingumas ( $\Delta$  6,1 [-0,8–20,8] proc.,  $p = 0,023$ ). Išgyvenusiems pacientams reikšmingai sumažėjo maksimalus ( $\Delta$  1,7 [0,4–3,7]  $\text{mm}^2$ ,  $p = 0,001$ ) ir minimalus plaučių arterijos kamieno plotas ( $\Delta$  0,6 [0,2–3,3]  $\text{mm}^2$ ,  $p = 0,004$ ) per vienus metus, plaučių arterijų elastingumo pokyčių nenustatyta (4.5.2 lentelė).

Analizuoti 6MĖT ir NT-proBNP koncentracijos kraujo serume pokyčiai per vienus metus. Trejus metus išgyvenusieji pacientai po vienu metų nuėjo reikšmingai ilgesnį atstumą (37,5 [11,3–100,5] m,  $p = 0,016$ ), o neišgyvenusieji – nuėjo mažiau, tačiau statistiškai nereikšmingai. Vertinant NT-proBNP koncentracijos pokyčius kraujo serume, trejų metų neišgyvenusiems pacientams nustatytas NT-proBNP kiekio didėjimas, o išgyvenusiems – mažėjimo tendencija (4.5.3 lentelė).

**4.5.1 lentelė. Pacientų ŠMRT skilvelių tūrinių ir funkcinių parametru vertės ir pokyčiai per vienus stebėsenos metus tarp trejus metus išgyvenusių ir neišgyvenusių pacientų**

Parametrai	Išgyvenusieji				Neišgyvenusieji			
	Pradinės	Po vienu metų	Pokytis ( $\Delta$ )	p vertė	Pradinės	Po vienu metų	Pokytis ( $\Delta$ )	p vertė
DS GDTi (ml/m <sup>2</sup> )	83,0 [65,0–114,0]	72,0 [59,75–98,0]	-1,5 [-7,5–3,5]	0,379	86,0 [72,0–102,0]	90,0 [72,0– 115,3]	1,0 [-5,3–19,25]	0,272
DS GSTi (ml/m <sup>2</sup> )	50,0 [35,0–68,0]	41,5 [28,25–60,0]	-3,0 [-5,25–3,5]	0,395	55,0 [45,0–77,0]	60,0 [44,3–81,5]	2,5 [-1,5–7,3]	0,244
DS STi (ml/m <sup>2</sup> )	35,0 [26,0–40,0]	33,0 [24,75–42,25]	0,0 [-4,0–5,0]	0,697	28,0 [21,0–37,0]	30,0 [26,25–38,0]	-1,0 [-7,0–9,0]	0,802
DS MMi (g/m <sup>2</sup> )	54,0 [34,0–59,0]	48,0 [40,0–60,5]	7,0 [-2,3–9,5]	0,023	52,0 [42,5–62,5]	56,0 [41,8–61,5]	5,0 [1,5–9,5]	0,039
DS IF (proc.)	43,0 [31,0–47,0]	43,0 [33,8–55,8]	0,5 [-4,5–6,0]	0,776	35,0 [24,0–43,0]	36,5 [30,8–40,0]	-1,5 [-8,5–6,75]	0,9
KS GDTi (ml/m <sup>2</sup> )	64,0 [53,0–81,0]]	68,0 [54,3–79,8]	2,0 [0,5–6,5]	0,027	60,0 [51,0–86,0]	61,0 [49,0–88,0]	2,0 [-8,5–8,5]	0,727
KS GSTi (ml/m <sup>2</sup> )	33,0 [24,0–37,0]	24,0 [19,3–33,0]	1,0 [-2,0–5,8]	0,422	32,0 [18,0–47,0]	30,0 [18,0–42,0]	0,0 [-2,5–3,0]	0,874
KS STi (ml/m <sup>2</sup> )	33,0 [29,0–44,0]	39,5 [35,3–45,0]	5,5 [-1,3–7,8]	0,009	36,0 [31,0–47,0]	36,0 [29,0–45,5]	1,5 [-6,5–6,5]	0,649
KS IF (proc.)	55,0 [45,0–61,0]	62,0 [54,0– 68,25]	3,0 [-2,5–10,3]	0,058	53,0 [46,0–65,0]	55,5 [53,0–66,0]	1,5 [ -4,0–6,5]	0,462

DS – dešinysis skilvelis; GDTi – galinio diastolinio tūrio indeksas; GSTi – galinio sistolinio tūrio indeksas; STi – sistolinio tūrio indeksas; IF – išstūmio frakcija; MMi – miokardo masės indeksas; KS – kairysis skilvelis. Pateiktos verčių medianos [interkvartilinis intervalas].

**4.5.2 lentelė. Plaučių arterijų parametų vertės ir pokyčiai**

Parametrai	Išgyvenusieji				Neišgyvenusieji			
	Pradinės	Po vienu metų	Pokytis ( $\Delta$ )	p vertė	Pradinės	Po vienu metų	Pokytis ( $\Delta$ )	p vertė
PA dydis (mm)	33,5 [31,75–36,5]	35,0 [32,8–38,5]	0,5 [–0,3–2,3]	0,23	33,0 [30,0–36,0]	33,0 [29,5–39,0]	1,0 [–1,0–2,5]	0,164
PAmaks (mm <sup>2</sup> )	10,51 [8,25–12,16]	8,0 [6,8–10,1]	1,7 [0,4–3,7]	0,001	9,85 [7,91–12,4]	9,2 [7,4–9,9]	0,5 [0,2–2,0]	0,016
PAmin (mm <sup>2</sup> )	9,28 [7,54–10,6]	7,3 [6,3–9,1]	0,6 [0,2–3,3]	0,004	8,28 [6,7–11,0]	8,1 [6,8–9,0]	0,4 [–0,5–2,0]	0,249
PA RPP (proc.)	12,05 [8,8–18,3]	9,62 [1,4–17,2]	1,0 [–8,5–12,7]	0,232	12,9 [7,9–21,5]	13,2 [4,0–16,5]	8,1 [–3,6–15,9]	0,057
DPA dydis (mm)	24,0 [21,0–27,0]	23,5 [21,8–27,3]	0,0 [–1,0–1,0]	0,782	24,0 [21,75–27,0]	25,0 [21,5–27,0]	0,0 [0,0–1,8]	0,121
DPAmaks (mm <sup>2</sup> )	5,55 [4,23–6,4]	5,3 [4,9–7,0]	0,1 [–0,5–0,4]	0,653	6,34 [5,2–7,19]	6,0 [4,6–6,8]	0,0 [–0,2–0,1]	0,515
DPAmin (mm <sup>2</sup> )	4,45 [3,64–5,63]	4,3 [4,0–6,3]	–0,3 [–0,5–0,5]	0,705	5,39 [4,08–6,19]	5,0 [3,9–6,0]	–0,1 [–0,6–0,2]	0,594
DPA RPP (proc.)	17,46 [13,1–25,64]	14,7 [3,0–23,2]	4,9 [–6,6–10,6]	0,279	12,92 [10,45–22,79]	12,0 [5,6–15,6]	6,1 [–0,8–20,8]	0,023
KPA dydis (mm)	23,0 [20,75–24,0]	23,5 [23,5–25,5]	0,0 [0,0–2,0]	0,352	23,0 [22,0–26,0]	23,0 [22,0–26,5]	0,0 [0,0–2,0]	0,343
KPAmaks (mm <sup>2</sup> )	4,58 [3,84–5,36]	4,8 [3,9–5,5]	–0,1 [–0,9–0,2]	0,124	5,05 [4,43–5,87]	5,3 [4,7–6,2]	0,2 [–0,4–0,6]	0,610
KPAmin (mm <sup>2</sup> )	4,15 [3,69–4,95]	3,9 [3,7–5,0]	–0,3 [–0,7–0,3]	0,155	4,66 [4,08–5,17]	4,8 [4,3–5,2]	0,2 [–0,1–0,6]	0,284
KPA RPP (proc.)	10,74 [8,64–16,47]	9,2 [3,0–16,0]	3,0 [–2,8–10,1]	0,131	12,06 [3,76–16,35]	9,6 [2,4–17,3]	1,2 [–1,8–9,2]	0,116

PA – plaučių arterija; DPA – dešinioji plaučių arterija; KPA – kairioji plaučių arterija; maks – maksimalus; min – minimalus; RPP – reliatyvusis ploto pokytis. p vertė vadovaujantis Mann-Whitney testu. Pateiktos verčių medianos [interkvartilinis intervalas].

**4.5.3 lentelė.** Šešių minučių ėjimo testo ir NT-proBNP koncentracijos vertės ir pokyčiai per vienus metus

Parametrai	Išgyvenusieji				Neišgyvenusieji			
	Pradinės	Po vienu metų	Pokytis (Δ)	p vertė	Pradinės	Po vienu metų	Pokytis (Δ)	p vertė
6MĖT (m)	339,0 [240,0–420,0]	400,0 [325,0–461,3]	37,5 [11,3–100,5]	0,016	270,0 [165,0–343,8]	270,0 [178,8–363,0]	-10,0 [-80,0–62,5]	0,767
NT-proBNP (ng/l)	525,0 [122,0–2333,0]	807,0 [211,3–1719,5]	-71,0 [-654,5–197,3]	0,145	2407,0 [1453,0–5621,0]	2985,0 [1476,5–6185,8]	286,0 [-430,0–1722]	0,173

6MĖN – šešių minučių ėjimo testas; NT-proBNP - N – galinio pro - B tipo natriurezinis peptidas. Pateiktos verčių medianos [interkvartilinis intervalas].

**4.6. Vėlyvojo gadolinio kaupimosi palyginimas tarp išgyvenusių ir neišgyvenusių pacientų**

Tyrimė vertintas neišeminės kilmės vėlyvojo gadolinio kaupimasis (VGK) skilvelių jungčių taškuose bei tarpkilvelinėje pertvaroje. VGK įvertintas 40 pacientų, devyniems neįvertintas dėl artefaktų vaizduose.

Tiriamųjų grupėje VGK rastas 77,5 proc. pacientų, tačiau reikšmingo skirtumo tarp neišgyvenusių ir išgyvenusių nestebėta (85,0 proc. palyginti su 70,0 proc.,  $p = 0,733$ ). Pagal lokalizaciją VGK dažniausiai rastas skilvelių jungties taškuose – 76,3 proc.; reikšmingo skirtumo tarp neišgyvenusių ir išgyvenusių nestebėta (80,5 proc. palyginti su 72,2 proc.,  $p = 0,66$ ). Dviem pacientams (5,3 proc.) rastas VGK ir tarpkilvelinėje pertvaroje, vienas iš šių pacientų mirė, kitas – išgyveno.

**4.7. ŠMRT skilvelių funkcijos, miokardo deformacijos rodmenų ir biožymenų ROC kreivių analizė išgyvenamumo prognozei įvertinti: slenkstinių verčių nustatymas, jų jautrumo ir specifiškumo vertinimas**

Atliktas prognozinis ROC testas, norint nustatyti ŠMRT skilvelių funkcijos ir miokardo deformacijos rodmenų ir NT-proBNP slenkstines vertes, kurios leistų prognozuoti vienų ir trejų metų išgyvenamumą, vadovaujantis pradinių tyrimų rezultatais.

Gautos slenkstinės vertės vienų metų mirštamumui prognozuoti: DS IF (< 25,5 proc.), DPA RPP (< 19,075 proc.), KS BIĮ (> -14,183 proc.), NT – pro BNP (> 1738 (ng/L) (4.7.1 lentelė). Plotai po ROC kreive grafiškai pavaizduoti 4.7.1 pav.

Nustatyta, jog ženkliai sumažėjusi DS IF (< 25,5 proc.) didina šansų santykį neišgyventi vienus metus 50,0 proc. jautrumu ir 89,7 proc. specifiškumu,

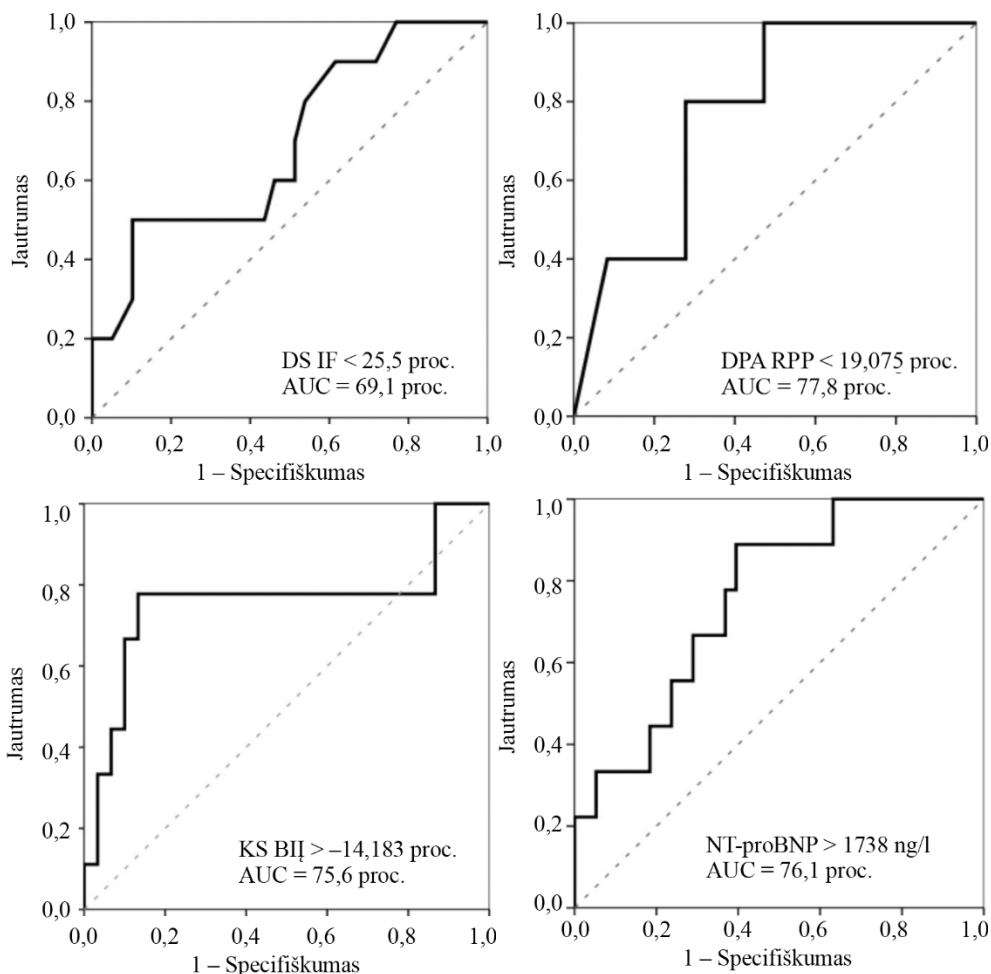
o blogos baigties šansų santykis šiuo atveju yra 8,75 [1,741–43,973]. Analizuojant DPA RPP, nustatyta, jog sumažėjus elastingumui < 19,075 proc. didėja šansų santykis neišgyventi vienus metus 100 proc. jautrumu ir 52,8 proc. specifiškumu. KS BIĮ sumažėjimas > –14,183 proc., su 77,8 proc. jautrumu ir 86,7 proc. specifiškumu prognozuoja blogą baigtį, kai ŠS numirti 22,75 [3,432–150,811]. Padidėjus NT-proBNP > 1738 (ng/L), nustatytas 88,9 proc. jautrumas ir 60,5 proc. specifiškumas blogai baigčiai prognozuoti su ŠS 12,267 [1,389–108,325].

Pradinio tyrimo metu rastos sąsajos tarp KS BIĮ ir blogos prognozės veiksnio – DS IF ( $r = 0,387$ ,  $p = 0,015$ ), taip pat reikšminga koreliacija tarp DS IF ir NT-proBNP koncentracijos kraujyje ( $r = 0,349$ ,  $p = 0,016$ ).

**4.7.1 lentelė.** Pacientų parametų pradinio tyrimo metu ROC testo prognozuojamų slenkstinių verčių ir jų charakteristikų pasiskirstymas, atsižvelgiant į vienų metų išgyvenamumą

Parametras/ Slenkstinė jo vertė	Plotas po ROC kreive (proc.)	Jautrumas / specifiškumas (proc.)	> 1 metų: išgyveno / neišgyveno n (proc.)	p vertė	Blogos baigties ŠS [95 proc. PI]
DS IF < 25,5 proc.	69,1	50,0 89,7	4 (10,3) 5 (50,0)	0,011	8,75 [1,741– 43,973]
DPA RPP < 19,075 proc.	77,8	100,0 52,8	17 (47,2) 5 (100,0)	0,027	–
KS BIĮ > –14,183 proc.	75,6	77,8 86,7	4 (13,3) 7 (77,8)	0,001	22,75 [3,432– 150,811]
NT-proBNP > 1738 (ng/l)	76,1	88,9 60,5	15 (39,5) 8 (88,9)	0,008	12,267 [1,389– 108,325]

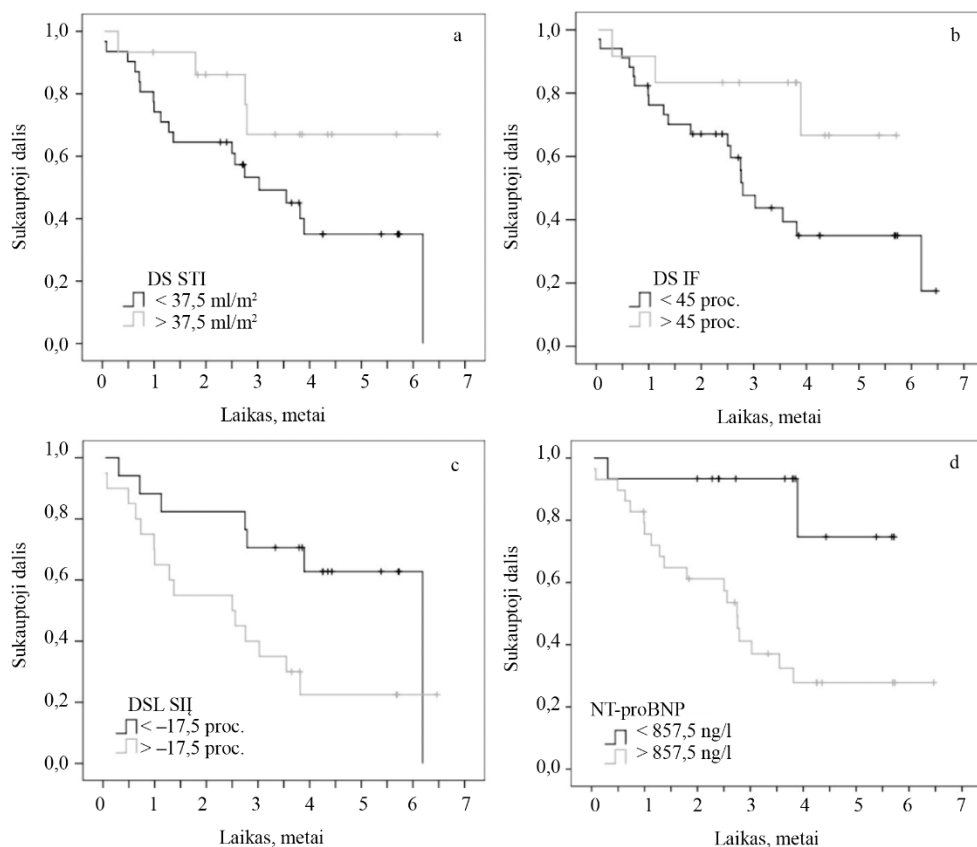
DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis; IF – išstūmio frakcija; DPA – dešiniojo plaučio arterija; RPP – reliatyvusis ploto pokytis; BIĮ – bendroji išilginė įtampa; NT-proBNP – N-galinio pro-B tipo natriurezinas; ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas.



**4.7.1 pav.** Prognozinis ROC testas: ŠMRT metodu apskaičiuotos pradinės skilvelių funkcijos, miokardo deformacijos ir NT-proBNP slenkstinės vertės, leidžiančios prognozuoti vienerių metų išgyvenamumą

DS – dešinysis skilvelis; IF – išstūmio frakcija; DPA – dešiniojo plaučio arterija; RPP – reliatyvusis ploto pokytis; KS – kairysis skilvelis; BIĮ – bendroji išilginė įtampa; NT-proBNP – N-galinio pro-B tipo natriurezinas peptidas; AUC – plotas po kreive (angl. *area under the curve*).

Nustatytos pradinio ŠMRT tyrimo metu apskaičiuotos skilvelių funkcijos ir biožymens slenkstinės vertės blogam trejų metų išgyvenamumui prognozuoti: DS IF (< 45,0 proc.), DS STi (< 37,5 ml/m<sup>2</sup>), DS LSIĮ (> -17,5 proc.), NT-proBNP koncentracija serume (> 857,5 ng/L) (4.7.2 pav.).



**4.7.2 pav.** Kaplan-Meier išgyvenamumo kreivės vadovaujantis DS funkcijos, mechanikos ir biožymens slenkstinėmis vertėmis, esant ikikapiliarinei PH

a – DS STI, kai slenkstinė vertė 37,5 ml/m<sup>2</sup>, pagal Log Rank p = 0,062, pagal Breslov p = 0,091; b – DS IF, kai slenkstinė vertė 45 proc., pagal Log Rank p = 0,064, pagal Breslov p = 0,093; c – DS LSIĮ, kai slenkstinė vertė –17,5 proc., pagal Log Rank p = 0,027, pagal Breslov p = 0,02; d – NT-proBNP, kai slenkstinė vertė 875,5 ng/l, pagal Log Rank p = 0,004, pagal Breslov p = 0,006. DS – dešinysis skilvelis; STi – sistolinio tūrio indeksas; IF – išstūmio frakcija; LSIĮ – laisvosios sienelės išilginė įtampa.

Vadovaujantis slenkstinėmis vertėmis kiekybiniai kintamieji klasifikuoti į kategorinius kintamuosius, kurie, atlikus lyginamąją ir binarinę logistinę analizę, leidžia prognozuoti blogą paciento baigtį (4.7.2 lentelė) trejų metų laikotarpiu. Plotai po ROC kreive pateikti 4.7.3 paveiksle.

Nustatyta, jog sumažėjusi DS IF < 45,0 proc., didina blogos prognozės tikimybę 87,0 proc. jautrumu, tačiau nedideliu (39,1 proc.) specifiškumu. Panašus ir DS STi blogos prognozės jautrumas (82,6 proc.) ir specifiškumas (47,8 proc.). Sumažėjus DS LSIĮ > –17,5 proc., blogos prognozės šansų

santykis didėja 68,2 proc. jautrumu ir 66,7 proc. specifiškumu. Padidėjus NT-proBNP koncentracijai serume > 857,5 (ng/l), blogos prognozės šansų santykis didėja 90,5 proc. jautrumu ir geru (56,5 proc.) specifiškumu.

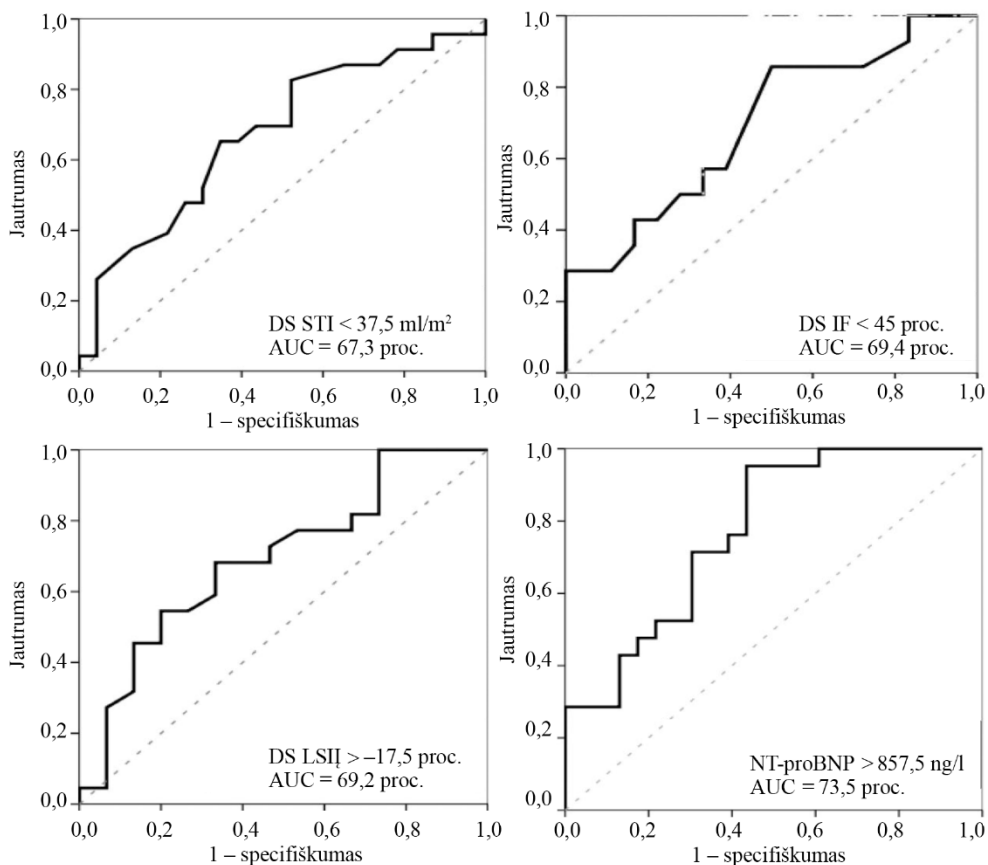
**4.7.2 lentelė.** ROC testo apskaičiuotų pradinių skilvelių funkcijos ir biožymens slenkstinės vertės ir jų charakteristikos, blogai trejų metų baigčiai prognozuoti

Parametrai	Plotas po ROC kreive (proc.)	Jautrumas / specifiškumas (proc.)	Išgyveno / neišgyveno n (proc.)	P vertė	Blogos baigties ŠS [95proc. PI]/ RR [95proc. PI]
DS STi < 37,5 ml/m <sup>2</sup>	67,3	82,6 47,8	12 (52,2) 19 (82,6)	0,028	4,354 [1,125–16,854] / 2,69 [0,913–7,926]
DS IF < 45,0 proc.	69,4	87,0 39,1	14 (60,9) 20 (87,0)	0,044	4,286 [0,981–18,721] / 3,007 [0,886–10,211]
DS LSIi > –17,5 proc.	69,2	68,2 66,7	5 (33,3) 15 (68,2)	0,037	4,286 [1,058–17,363] / 2,686 [1,083–6,663]
NT-proBNP > 857,5 ng/l	73,5	90,5 56,5	10 (43,5) 19 (90,5)	0,001	12,35 [2,315–65,874] / 6,585 [1,53–28,35]

DS – dešinysis skilvelis; STi – sistolinio tūrio indeksas; IF – išstūmio frakcija;

LSIi – laisvosios sienelės išilginė įtampa; NT-proBNP – N-galinio pro-B tipo natriurezinis peptidas. ŠS – šansų santykis (binarinė logistinė regresinė analizė); RR – reliatyvi rizika (Cox analizė); PI – pasikliautinis intervalas.





**4.7.3 pav.** Trejų metų išgyvenamumo prognozinius ROC testus, pateikiančius pradinio MRT apskaičiuotas DS funkcijas, mechanikos rodmenų ir NT-proBNP slenkstines vertes, svarbias trejų metų prognozei

DS – dešinysis skilvelis; STi – sistolinio tūrio indeksas; IF – išstūmio frakcija; LSIi – laisvosios sienelės išilginė įtampa; NT-proBNP – N-galinio pro-B tipo natriurezinis peptidas; AUC – plotas po kreive (angl. *area under the curve*).

#### 4.8. Baigtiniai daugiaveiksni logistinės regresijos analizės modeliai išgyvenamumui prognozuoti

Taikant binarinę logistinę regresinę analizę, gauti baigtiniai daugiaveiksni logistinės regresijos analizės modeliai, kuriais vadovaujantis galima prognozuoti ilgalaikį išgyvenamumą (4.8.1 lentelė). Pirmuoju modeliu nustatyta, jog sumažėjus KS BIi > -14,183 (proc.) šansų santykis numirti per pirmuosius metus didėja iki 32,184 ir sergant PAH susijusia su jungiamojo audinio liga šansų santykis numirti per pirmuosius metus didėja iki 12,499. Antruoju modeliu nustatyta, jog ženkliai sumažėjus DS IF < 25,5 proc. šansų

santykis numirti per pirmuosius metus didėja iki 10,12, bei sergant PAH susijusia su jungiamojo audinio liga šansų santykis numirti per pirmuosius metus didėja iki 7,033. Trečiuoju modeliu nustatyta, jog padidėjusi NT-proBNP koncentracija serume > 1738 ng/l, šansų santykis numirti per pirmuosius metus didėja iki 14,226, o esant kartu JAL-PAH šansų santykis numirti per pirmuosius metus didėja iki 21,912.

**4.8.1 lentelė.** *Pacientų blogos baigties daugiaveiksnės logistinės regresinės analizės modeliai*

<b>Regresoriai</b>	<b>Blogos baigties ŠS [95 proc. PI]; p vertė</b>
<b>I baigtinis modelis (teisingai prognozuoja 83,7 proc., Nagelkerke determinacijos koeficientas 0,552)</b>	
KS BIĮ > -14,183 proc.	32,184 [3,145–329,341]; p = 0,003
JAL-PAH	12,499 [1,0–165,877]; p = 0,05
Modelio konstanta	-3,37; p < 0,001
<b>II baigtinis modelis (teisingai prognozuoja 83,7 proc., Nagelkerke determinacijos koeficientas 0,325)</b>	
DS IF < 25,5 proc.	10,12 [1,731– 59,15]; p = 0,01
JAL-PAH	7,033 [1,098– 45,048]; p = 0,04
Modelio konstanta	-2,442, p < 0,001
<b>III baigtinis modelis (teisingai prognozuoja 89,4 proc., Nagelkerke determinacijos koeficientas 0,416)</b>	
NT-proBNP > 1738 ng/L	14,226 [1,35–149,955]; p = 0,027
JAL-PAH	21,912 [1,594–301,177]; p = 0,021
Modelio konstanta	-4,199, p = 0,015

DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis; JAL-PAH – plaučių arterinė hipertenzija susijusi su jungiamojo audinio liga; BIĮ – bendroji išilginė įtampa; IF – išstūmio frakcija; NT-proBNP – N-galinio pro-B tipo natriurezinis peptidas. ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas.

Analizuojant trejų metų išgyvenamumą, atlikta Cox regresinė analizė, atsižvelgiant į DS STi, JAL-PAH ir DS LSIĮ (4.8.2 lentelė).

**4.8.2 lentelė.** *Cox regresinės analizės modelis prognozuojantis blogą pacientų baigtį, atsižvelgiant į parametru vertes pradinio tyrimo metu*

<b>Regresoriai</b>	<b>Blogos baigties RR [95 proc. PI]; p vertė</b>
<b>I baigtinis modelis</b>	
DS STi < 37,5 ml/m <sup>2</sup>	4,232 [1,178–15,202]; 0,027
JAL-PAH	6,247 [2,189–17,825]; 0,001
DS LSIĮ > -17,5 proc.	2,775 [1,064–7,234]; 0,037

DS – dešinysis skilvelis; STi – sistolinio tūrio indeksas; PAH – plaučių arterinė hipertenzija susijusi su jungiamojo audinio liga; LSIĮ – laisvosios sienelės išilginė įtampa; RR – reliatyvios rizikos santykis; PI – pasikliautinis intervalas.

## 5. REZULTATŲ APTARIMAS

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose (toliau – Kauno klinikos) atliktame klinikiniam tyrimo išanalizuota ikikapiliarine plautine hipertenzija sergančių pacientų širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimu nustatytų dešiniojo ir kairiojo skilvelių geometrijos, funkcijos ir mechanikos rodmenų vertės ir prognozinė jų svarba vienu ir trejų metų išgyvenamumui, jų sąsajos su klinikiniais duomenimis bei biologiniu žymeniu.

### 5.1. Dešiniojo skilvelio parametrų vertė ir jų aptarimas

Esant plautinei hipertenzijai, dešinysis skilvelis remodeliuojasi, išsivysto jo nepakankamumas, susijęs su klinikinės būklės ir ligos sunkumu (78, 129–130). Šio tyrimo metu analizuoti dešinėsios širdies dalių tūrių ir DS funkcijos pokyčiai, esant  $_{IK}PH$ , bei dešiniojo skilvelio funkcijos ir mechanikos pokyčių įtaka  $_{IK}PH$  sergančių pacientų išgyvenamumui.

Moksliniai tyrimai įrodė, kad pradinėje PH fazėje vyksta DS adaptacija prie padidėjusios apkrovos slėgiu, kai stiprėja skilvelio susitraukiamumas (*sin.* kontrakcija) (hemeometrinė adaptacija), atsiranda koncentrinė hipertrofija ir gali šiek tiek padidėti jo ertmė (131). Vėliau, patologinės adaptacijos metu, DS ertmė toliau plečiasi (heterometrinė adaptacija), atsiranda ekscentrinė miokardo hipertrofija (95, 132), didėja širdies susitraukimų dažnis, didėja sienelės įtampa, tarpkilvelinė pertvara plokštėja, vėliau išsigaubia kairiojo skilvelio link. Vėlyvojoje stadijoje mažėja širdies sistolinis tūris. R Badagliacca bei M Shehata su kolegomis, ištyrę PAH sergančius pacientus, nustatė DS remodeliavimosi požymius (didesnę DS ertmę, sumažėjusią DS sistolinę funkciją bei padidėjusią DS masę), palyginti su kontrolinės grupės pacientų duomenimis (91, 95). Mūsų tiriamosios imties pacientams nustatyti ne tik padidėję dešiniojo skilvelio tūriai diastolėje ir sistolėje, mažesnė DS išstūmio frakcija, tačiau ir sumažėjusi DS išilginė įtampa, palyginti su kontrolinės grupės pacientais – tai pagal patofiziologinius pokyčius rodo įsisenėjusią PH stadiją diagnozės nustatymo metu. Tyrimo imties DS išstūmio frakcijos mediana tesiekė 37,0 [30,0–45,0] proc. Tad mūsų tyrimų rezultatai neprieštarauja kitų autorių atliktų tyrimų išvadoms, kur teigiama, kad PH dažniausiai nustatoma toli įsisenėjusioje ligos stadijoje.

Vertinant skilvelių funkciją, svarbu atkreipti dėmesį į abu funkciją atspindinčius parametrus: išstūmio frakciją ir sistolinį tūrį. 2016 metais VJM Baggen'as su kolegomis atliko širdies MRT parametrų sisteminę apžvalgą ir metaanalizę, kurioje nustatė, kad DS išstūmio frakcija yra stipriausias PAH

sergančių pacientų išgyvenamumo veiksnys (bendras ŠS 1,23 [95 proc. PI 1,07–1,41],  $p = 0,003$ ) (77). Mes tyrime nustatėme reikšmingą DS IF skirtumą tarp išgyvenusiųjų ir neišgyvenusiųjų vienus metus pacientų ( $p = 0,039$ ) bei apskaičiavome blogos vienu metų prognozės slenkstinę DS IF vertę  $< 25,5$  proc. ( $p = 0,011$ ). Tačiau pradinio tyrimo metu nustačius DS IF, mažesnę kaip 45,0 proc., bei sumažėjus DS laisvos sienelės išilginės ašies įtampai  $> -17,5$  proc. ( $p = 0,037$ ), trejų metų mirštamumo rizika didėja iki 4,286, o realiatyvioji rizika – iki 3,007. Kiti autoriai taip pat atliko tyrimus, įrodančius, kad DS išstūmio frakcija yra svarbus prognozinis veiksnys sergant PAH. 2019 metais RA Lewis'as ir kolegijos REVEAL 2.0 tyrime analizavo PAH sergančių pacientų ŠMRT tyrimų duomenis ligos nustatymo ir gydymo metu po vienu metų. Tai pirmasis tyrimas, kuris į PAH rizikos nustatymo schemą įtraukė širdies MRT tyrimo parametrus. Daugumai pacientų buvo paskirtas specifinis PAH medikamentinis gydymas ir jie atitiko didelės rizikos grupę (72 proc. pacientų nustatyta III arba IV funkcinė klasė). Autoriai išskyrė tris rizikos grupes, atsižvelgdami į vienu metų išgyvenamumą pagal DS išstūmio frakcijos dydį pradinio tyrimo metu, t. y. maža rizika, jei DS IF  $> 54$  proc., vidutinė – 37–54 proc. bei didelė rizika, jei DS IF  $< 37$  proc., atitinkamai šių grupių tiriamųjų mirštamumas siekė 4,4 proc., 7,4 proc. ir 11,4 proc. Vadovaudamiesi DS IF skirstymu į rizikos grupes, 21 proc. tiriamųjų priskyrė prie mažos, 43 proc. – prie vidutinės bei 36 proc. – prie didelės vienu metų išgyvenamumo rizikos grupės. Vadovaujantis Europos respiratologų ir Europos kardiologų draugijų gairėmis, analogiškas pacientų skaičius šiame tyrime priskirtas prie atitinkamos rizikos grupės (4). Tad šis tyrimas atskleidė, kad pagal ŠMRT metodu atliktus DS išstūmio frakcijos matavimus PH pacientus galima suskirstyti į vienu metų išgyvenamumo rizikos grupes, lygiai kaip atliekant daugiaparametrius neinvazinius matavimus ir invazinį hemodinaminį tyrimą kartu (4). Vadovaudamiesi REVEAL 2.0. tyrimo duomenimis, galime teigti, kad vertinant mūsų tiriamosios grupės pacientų DS išstūmio frakcijos dydžius, nustatyta vienu metų mirštamumo rizika yra didelė, tai įrodo ir apskaičiuotas 79,6 proc. tiriamosios imties vienu metų išgyvenamumas. Tačiau MC Van de Veerdonk'as ir kolegijos įrodė, kad ne hemodinaminio tyrimo metu pamatuoto plaučių kraujagyslių pasipriešinimo (PKP) pokyčiai, bet DS IF sumažėjimas turėjo įtakos vienu metų išgyvenamumui, o PKP kitimas per vienus metus su DS IF pokyčiais silpnai ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,005$ ) koreliavo. Tad net nedidėjant PKP, galimas DS funkcijos blogėjimas, kuris susijęs su bloga baigtimi, neatsižvelgiant į PKP pokyčius (133).

ŠMRT metodu apskaičiuotas normalus PAH sergančių pacientų DS sistolinis tūris atspindi DS prisitaikymą prie padidėjusio pokrūvio, esant padidėjusiam plaučių kraujagyslių pasipriešinimui ir spaudimui plaučių

arterijoje. Ligos nustatymo arba gydymo metu pamatuotas sumažėjęs DS sistolinis tūris rodo įsisenėjusią ligos stadiją, ligos progresą, DS nepakankamumo atsiradimą. Amsterdamo (Olandija) Vrijė universiteto medicinos centro plautinės hipertenzijos mokslininkų grupė nustatė, kad pradinio tyrimo metu pamatavus STi, didesnę nei  $25 \text{ ml/m}^2$  – prognozė yra geresnė, nei tų, kurių  $\text{STi} \leq 25 \text{ ml/m}^2$ , o STi mažėjimas per vienus metus yra mirštamumo veiksnys (75). Šie mokslininkai nustatė minimalų sistolinio tūrio pokytį per vienus metus – 10 ml, kurį galima naudoti kaip reikšmingą pokytį klinikinėje pacientų stebėsenoje bei klinikiniuose tyrimuose (78). Mūsų duomenimis, ligos nustatymo metu apskaičiuotas DS sistolinio tūrio indeksas neturėjo įtakos vienu metų išgyvenamumui, tačiau turėjo įtakos trejų metų išgyvenamumui, nes neišgyvenusiems pacientams pamatuota mažesnė DS STi vertė ( $p = 0,044$ ). Nustatėme STi slenkstinę vertę mirštamumui trejų metų laikotarpiu prognozuoti –  $< 37,5 \text{ ml/m}^2$ . Tokiu atveju šansų santykis numirti padidėja iki 4,354, o reliatyvioji rizika – iki 2,69, palyginti su tais, kurių DS STi yra didesnis. Ligos laikotarpiu, mūsų tyrimo duomenimis, DS sistolinis tūris reikšmingai nekito. Tačiau gauti rezultatai įrodo, kad net ir nesant šio parametro pokyčio per vienus metus, DS sistolinio tūrio indeksas pradinio tyrimo metu – reikšmingas ilgalaikio išgyvenamumo prognozinis rodmuo.

Yra ir daugiau tyrimų, analizavusių dešiniųjų širdies dalių remodeliavimąsi ir funkcijos pokyčius gydymo metu ir prognozinę jų vertę. SAVan Wolferen'as su kolegomis nustatė, kad blogą ilgalaikę pacientų prognozę lėmė patologinis DS remodeliavimasis – tūrių didėjimas ir DS sistolinės funkcijos mažėjimas vienu medikamentinio gydymo metų laikotarpiu (75). Mūsų tyrime tarp neišgyvenusiųjų stebėtas DS tūrių didėjimo, o išgyvenusiųjų – mažėjimo tendencija, tai atitinka SAVan Wolferen'o atlikto tyrimo rezultatus. 2014 metais vykdytas tyrimas EURO – MR – pirmasis daugiacentris perspektyvusis tyrimas, į kurį įtraukti keturi Europos centrai: Glazgas (Didžioji Karalystė), Gracas (Austrija), Romos (Italija), Amsterdamo (Olandija). Šie centrai magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo metodu tyrė PAH, su plaučių liga susijusia PH bei LTPH sergančius pacientus – ligos nustatymo metu ir po vienu metų. Tyrimo tikslas – nustatyti DS funkcijos pokyčius, taikant specifinį gydymą. Atlikto tyrimo duomenimis, taikant gydymą, po 12 mėnesių reikšmingai pagerėjo DS IF (40,5–45,2 proc.,  $p < 0,001$ ), apskaičiuota silpna, bet reikšminga koreliacija su funkcinės pacientų būklės gerėjimu (76). Mūsų tyrime taip pat nenustatytas reikšmingas DS išstūmio frakcijos pokytis gydymo metu, tačiau stebėjome atvirkštinę jos koreliaciją su biologinio žymens NT-proBNP kiekiu kraujyje ( $r = -0,441$ ,  $p = 0,002$ ), kuris atspindi širdies nepakankamumo laipsnį.

Esant PH, atsiranda DS miokardo pažaida, kurią anksčiausiai atspindi ne bendroji sistolinė DS funkcija, o miokardo mechanikos pokyčiai, nustatomi

analizuojant miokardo deformacijos parametrus (79). Miokardo kontūrų žymėjimo metodas plačiai taikomas tam tikroms širdies ligoms diagnozuoti. DM Vigneault'as ir kolegos nustatė, ad DS bendroji ir regioninė išilginė įtampa sumažėja sergant dešiniojo skilvelio aritmogenine displazija, palygini su sveikais žmonėmis ( $p < 0,01$ ) (90). M Shehata su kolegomis nustatė, kad net esant išlikusiai gerai bendrajai DS funkcijai, jau matuojama sutrikusi regioninė DS kontrakcija, esant pradinei PH stadijai (91). M DeSiqueira su kolegomis tyrė pacientus, kuriems įtariama PH, ir suskirstė juos į tris grupes: 1) nėra PH, normali DS IF, 2) nustatyta PH, išlikusi normali DS IF, 3) nustatyta PH, sumažėjusi DS IF. Vadovaudamiesi gautais rezultatais, autoriai padarė išvadą, kad dar esant išlikusiai gerai DS sistolinei funkcijai, blogėja dešiniojo skilvelio deformacijos parametrai, o sumažėjusi DS bendroji išilginė įtampa ( $p = 0,026$ ) ir DS bendrosios išilginės ir apsuakinės įtampos kitimo greičiai ( $p = 0,04$  ir  $p = 0,01$ , atitinkamai) yra blogos prognozės veiksniai, nustatyti ŠMRT metodu (92). GJ Mauritz'as su kolegomis atliko ŠMRT tyrimą, kuriame analizavo PAH sergančių pacientų prognozinis veiksnis penkerių metų išgyvenamumui (93). Per šį laikotarpį mirusiems pacientams nustatyta sumažėjusi bendroji DS išilginė ir apsuakinė įtampa bei mažesnis DS frakcinis plotas pradinio tyrimo metu. DS mechanikos ir funkcijos kitimas per vieną metų laikotarpį nuo diagnozės nustatymo (DS išilginės ir apsuakinės įtampos mažėjimas, DS frakcinio ploto pokyčio mažėjimas) taip pat reikšmingai skyrėsi tarp išgyvenusiųjų ir mirusiųjų pacientų. Stebėta reikšminga koreliacija tarp DS IF ir DS apsuakinės įtampos pokyčio ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,005$ ). Apsuakinės DS įtampos vertinimas apima tiek laisvosios sienelės, tiek TSP deformacijos parametrus, todėl, autorių nuomone, šio matavimo stebėseną gydymo metu galėtų rodyti bendrosios DS funkcijos blogėjimą, sergant PAH (93). Mūsų tyrime gauti duomenys atspindi anksčiau minėtų tyrimų rezultatus. Nustatėme ryškiai sumažėjusią DS bendrąją, laisvosios sienelės ir tarpkilvelinės pertvaros išilginę įtampą ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  ir  $p = 0,001$ , atitinkamai) bei įrodėme, kad DS laisvosios sienelės išilginės įtampos sumažėjimas reikšmingai lėmė trejų metų išgyvenamumą ( $p = 0,049$ ). Pirminio tyrimo metu pamatavus sumažėjusią DS LSIĮ  $> -17,5$  proc., didėja blogos baigties šansų santykis iki 4,286 bei reliatyvioji rizika – iki 2,686. Ieškant korelacijų su kitais matavimais, nustatyta, kad DS kartu su sumažėjusiu DS sistolinio tūrio indeksu ir su jungiamojo audinio liga susijusia PAH, yra trys regresoriai, turėję įtakos I<sub>K</sub>PH pacientų išgyvenamumui. Taip pat nustatyta DS bendrosios išilginės įtampos koreliacija su biologinio žymens NT-proBNP lygmenis kraujyje padidėjimu ( $r = 0,349$ ,  $p = 0,034$ ).

Analizuodami dešiniojo skilvelio tūrių pokyčius, VJM Baggen'as su kolegomis nustatė, kad pradinio tyrimo metu nustačius didesnius DS GDTi

(bendras ŠS 1,06 [95 proc. PI 1,00–1,12],  $p = 0,049$ ) bei DS GSTi (bendras ŠS 1,05 [95 proc. PI 1,01–1,09],  $p = 0,013$ ) blogėja išgyvenamumas (77). SA VanWolferen'as su bendraautoriais nustatė, kad DS GDTi po vienu metų reikšmingai sumažėjo, jo pokytis per vienus metus turėjo įtakos mirštamumui, o pradinis DS GDTi dydis yra IPAH prognozės veiksnys, t. y. pradinio tyrimo metu pamatavus DS GDTi, mažesnę nei  $84 \text{ ml/m}^2$  – prognozė yra geresnė, nei tų, kurių DS GDTi didesni, nei  $84 \text{ ml/m}^2$  (75). Y Yamada su kolegomis tyrė IPAH pacientus, analizavo ŠMRT ir NYHA FK įtaką ne tik mirštamumui, bet ir hospitalizacijai dėl DS nepakankamumo. Nustatė, kad DS tūriai diastolės ir sistolės gale ir NYHA FK turėjo įtakos hospitalizacijai ir mirštamumui. DS galinio diastolinio tūrio indeksas ir NYHA FK nustatyti kaip nepriklausomi hospitalizacijos ir mirštamumo veiksniai (94). Mūsų tiriamojoje imtyje pradinio tyrimo metu pamatuotas DS diastolinis ir sistolinis tūris išgyvenamumui statistiškai reikšmingos įtakos neturėjo, tačiau neišgyvenusiems pacientams stebėta didesnių tūrių tendencija. Taip pat gydymo metu po vienu metų nustatyta DS tūrių didėjimo tendencija neišgyvenusiems bei mažėjimo tendencija – išgyvenusiems pacientams. Tikėtina, kad negavome patikimų pokyčių dėl nedidelės imties, tačiau tendencijos atitinka VJM Baggen'o metaanalizėje, SAVan Wolferen'o bei Y Yamada tyrimuose pateiktas išvadas. Šie rezultatai rodo, kad tikslus DS tūrių įvertinimas ligos nustatymo metu ir jų vertinimas gydymo metu gali padėti nuspėti tolesnę ligos eigą ir laiku koreguoti gydymą.

Kitas tyrimuose analizuojamas prognozinis veiksnys – dešiniojo skilvelio masė, kurios ryškus padidėjimas (ekscentrinė hipertrofija) susijęs su skilvelio funkcijos sutrikimu (95). Simpson'as su kolegomis nustatė, kad DS masė turėjo įtakos PAH sergančių pacientų išgyvenamumui (96). Mūsų tyrimo duomenimis, išgyvenusiems pacientams po vienu gydymo metų DS masė reikšmingai sumažėja ( $p = 0,023$ ), o neišgyvenusių pacientų – didėja ( $p = 0,039$ ). Šie duomenys nesiskiria nuo R Badagliacca, CE Simpson'o ir kitų autorių pateiktų rezultatų ir pagrindžia DS masės didėjimą – kaip DS patologinio remodeliavimosi ir blogos ligos prognozės požymį. Keliuose tyrimuose analizuojamas PAH specifinių vaistų poveikis DS masės pokyčiams. SERAPH (5 – fosfodiesterazės inhibitorių poveikio palyginimas su endotelino receptorių antagonistais PH sergantiems pacientams) tyrime nustatė, kad 16 savaičių skiriant 5 – fosfodiesterazės inhibitorių reikšmingai sumažėjo DS masė ( $p = 0,015$ ), o skiriant endotelino receptorių antagonistą šis pokytis nenustatytas (97). Panašus DS masės sumažėjimas stebėtas SAVan Wolferen'o tyrime, kur vienus metus gydant bonsentanu ir papildomai tris mėnesius paskyrus sildenafilio stebėtas DS masės mažėjimas, taip pat reikšmingai padidėjo DS IF bei širdies indeksas (98). Šie pokyčiai galimi

dėl sumažėjusio plaučių kraujagyslių pasipriešinimo, kuris lemia mažesnę DS sienos įtampą bei dėl galimo tiesioginio poveikio miocitams (98).

Vadovaujantis gautais tyrimų rezultatais, DS geometrijos, funkcijos ir mechanikos parametrai pirminio tyrimo metu bei jų kitimas gydymo laikotarpiu yra svarbūs prognoziniai veiksniai, turintys įtakos išgyvenamumui, esant ikikapiliarinei PH.

## **5.2. Kairiojo skilvelio geometrijos, funkcijos ir deformacijos pokyčių svarba, esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai**

Esant plautinei hipertenzijai, dėl padidėjusio viduskilvelinio DS spaudimo tarpkilvelinė pertvara spaudžiama, linksta KS ertmės link ir lemia kairiojo skilvelio suspaudimą, taip sutrikdomas jo prisipildymas (skilvelių tarpusavio priklausomybė). Sumažėjęs DS sistolinis tūris ir progresuojantis plaučių arterijų remodeliavimasis taip pat lemia sutrikusį KS prisipildymą bei sumažėjusią vainikinių arterijų kraujotaką. Galbūt dėl minėtų patofiziologinių mechanizmų galima stebėti KS disfunkcijos požymius net PAH sergantiems pacientams, kurių išlikusi gera bendroji KS sistolinė funkcija.

M Shehata su kolegomis tyrime nustatė, jog PAH grupės pacientų reikšmingai sumažėję KS tūriai, palyginti su kontroline grupe: GDTi ( $52,3 \text{ ml/m}^2$ , palyginti su  $67,4 \text{ ml/m}^2$ ,  $p = 0,001$ ), GSTi ( $17,4 \text{ ml/m}^2$ , palyginti su  $22,7 \text{ ml/m}^2$ ,  $p = 0,03$ ) bei STi ( $32,3 \text{ ml/m}^2$ , palyginti su  $43,2 \text{ ml/m}^2$ ,  $p = 0,001$ ) (91). Mūsų atlikto tyrimo duomenys neprieštarauja anksčiau minėto tyrimo duomenims, nes taip pat nustatėme mažesnę KS išstūmio frakciją esant ikikapiliarinei PH, palyginti su kontrolinės grupės pacientų duomenimis ( $p = 0,019$ ).

Vis didesnę klinikinę vertę įgyja ir ŠMRT metodu apskaičiuotų abiejų širdies skilvelių duomenų vertinimas gydymo metu. Euro-MR tyrime nustatyta, kad PAH sergantiems pacientams gydymo metu reikšmingai gerėjo ne tik DS, bet ir KS skilvelio išstūmio frakcija, didėjo DS sistolinis tūris bei KS galinis diastolinis tūrio indeksas (76). Nustatyta, kad po 12 mėn. reikšmingai pagerėjo ne tik DS IF, bet padidėjo ir KS GDTi (nuo  $48,4 \text{ ml/m}^2$  iki  $52,5 \text{ ml/m}^2$ ) bei KS IF (nuo 66,7 proc. iki 70,3 proc.). Reikšmingos, bet silpnos koreliacijos stebėtos tarp 6MĖT bei KS GDTi pokyčių. Iš ankstesnių tyrimų žinoma, kad esant PH, kairiojo skilvelio išstūmio tūrio sumažėjimas susijęs su sutrikusiu KS prisipildymu dėl prailgėjusio DS kontrakcijos laiko, esant išsigaubusiai tarpkilvelinei pertvarai KS link. Tai įrodo tarpkilvelinę sąveiką PAH sergantiems pacientams (76). VJM Baggen'as su kolegomis metaanalizėje nustatė, jog ne tik DS tūriai, bet ir KS GDTi turi įtakos išgyvenamumui (bendras ŠS 1,16 [95% PI 1,0–1,34],  $p = 0,045$ ) (77). Tyrime taip pat analizavome abiejų skilvelių dydžių ir funkcijos pokyčius po vienu



gydymo metų bei jų įtaką išgyvenamumui. Gauti rezultatai neprieštarauja Euro – MR tyrimui. ĮKPH sergantiems išgyvenusiems pacientams padidėjo KS galinio diastolinio ( $p = 0,027$ ) bei sistolinio tūrio indeksas ( $p = 0,009$ ), taip pat stebėta KS galinio sistolinio tūrio mažėjimo ir KS išstūmio frakcijos didėjimo tendencija, nors pradinio tyrimo metu išstūmio frakcija atitiko apatines normos ribas. Blogos prognozės grupės pacientams teigiamas KS remodeliavimasis nebuvo stebėtas.

SAVan Wolferen'as su kolegomis nustatė, kad pradinis KS GDTi dydis lėmė IPAH prognozę, o jo pokytis per vienus metus kartu su vidutinio dešiniojo prieširdžio spaudimu ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksu bei DS išstūmio frakcija ir GDTi turi įtakos mirštamumui. Autoriai taip pat nustatė, kad pacientams, kuriems pradinio tyrimo metu matuotas KS GDTi, didesnis nei  $40 \text{ ml/m}^2$  – prognozė yra geresnė, nei tų, kurių KS GDTi mažesnis arba lygus  $40 \text{ ml/m}^2$  (75). M Shehata tyrimo duomenimis, KS išstūmio frakcija tarp grupių nesiskyrė, tačiau nustatyta reikšmingai sumažėjusi KS regioninė išilginė ir apsuikinė įtampa pamatinėje KS dalyje (91). EL Hardegree'o ir kolegų tyrimo duomenimis, taip pat nustatyta sumažėjusi ne tik DS laisvos sienelės, bet ir bendra išilginė KS įtampa. Šie duomenys leido autoriams atrinkti didelės rizikos PAH sergančius pacientus (103). A Lindholm'as su bendraautoriais nustatė pacientų, sergančių su jungiamojo audinio liga susijusia plaučių arterine hipertenzija, abiejų skilvelių mechanikos pokyčius. Jie ištyrė, kad abiejų skilvelių išilginė įtampa sutrinka tiesiogiai dėl plautinės hipertenzijos nulemtu padidėjusio spaudimo plaučių kraujagyslėse, o ne dėl sisteminės sklerodermijos *per se*. Sistemine sklerodermija sergantiems pacientams, kuriems diagnozuota PAH, nustatyta sumažėjusi KS bendroji ( $-18 \pm 3 \text{ proc.}$ ) ir DS laisvosios sienelės išilginė įtampa ( $-20 \pm 3 \text{ proc.}$ ), palyginti su kontrolinės grupės pacientų duomenimis ( $-20 \pm 4 \text{ proc.}$  ir  $-28 \pm 2 \text{ proc.}$ , atitinkamai,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,001$ ), tačiau sergant sisteminė sklerodermija, nesant PAH, šių skirtumų nenustatyta (104). K Dohi su kolegomis analizavo pacientų, sergančių ūmine ir lėtine tromboemboline PH, skilvelių deformacijos parametrų pokyčius. Nustatė, kad, palyginti su kontroline grupe, sutrinka ne tik DS, bet kairiojo skilvelio mechanika, jei pacientui nustatoma sutrikusi abiejų skilvelių įtampa ir dissinchronija (102). Mūsų atlikto tyrimo duomenys neprieštarauja anksčiau minėtų tyrėjų duomenims, nes nustatėme ne tik DS įtampos sumažėjimą, bet ir sumažėjusias bendrąją išilginę ir apsuikinę KS įtampas ( $p < 0,001$  ir  $p = 0,001$ , atitinkamai), palyginti su kontrolinės grupės pacientų duomenimis. Taip pat apskaičiavome, kad KS bendroji išilginė įtampa reikšmingai lėmė vienu metų išgyvenamumą ( $p = 0,021$ ), o jai sumažėjus daugiau nei  $-14,183 \text{ proc.}$ , vienu metų blogos baigties šansų santykis padidėjo iki 8,75. Mūsų tyrimo duomenys neprieštarauja 2019 Kishiki ir bendraautorių dopleroechokardiografijos tyrimo

metodu atlikto tyrimo rezultatams. Šiuo tyrimu įrodyta, kad PAH sergantiems pacientams, kurių išlikusi KS išstūmio frakcija, nustatyta sumažėjusi išilginė, apsuikinė ir radialinė KS įtampos ( $p < 0,001$ ). Autoriai taip pat įrodė, kad KS išilginės bendrosios įtampos sumažėjimas  $> -15$  proc. kartu su DS laisvos sienelės išilginės įtampos sumažėjimu bei padidėjusia DPr ertme, yra blogos prognozės veiksniai (105).

K Kallianos ir kolegos nustatė, kad PAH sergančių pacientų bendroji apsuikinė KS įtampa daug mažesnė, palyginti su kontroline grupe ( $-16,7 \pm 2,8$  proc. ir  $-19,9 \pm 1,8$  proc. atitinkamai,  $p = 0,002$ ), o KS IF tarp sergančių ir kontrolinės grupės pacientų reikšmingai nesiskyrė ( $60,2 \pm 11,0$  proc ir  $61,9 \pm 4,5$  proc, atitinkamai,  $p = 0,634$ ). Nustatyti didžiausi tarpkilvelinės pertvaros pokyčiai, kurie koreliavo su DS diastolinio tūrio didėjimu. Šie rezultatai atspindi tarpkilvelinės sąveikos svarbą PH sergantiems pacientams, kurių KS išstūmio frakcija išlikusi (106). Pagal Q. Vo Ha ir kolegų atliktos metaanalizės abiejų skilvelių įtampos normos vertės (134) mūsų tyrime nustatyta sumažėjusi bendroji apsuikinė KS įtampa, esant ikikapiliarinei PH, nors reikšmingo skirtumo tarp išgyvenusių ir neišgyvenusių pacientų tiek vienu metu, tiek ilgesnio nei vienu metu išgyvenamumo nenustatyta ( $p = 0,224$ ,  $p = 0,338$ ). Tačiau stebėta mažesnės KS apsuikinės įtampos tendencija vienu metu neišgyvenusiems pacientams. Gauti rezultatai įrodo, kad esant PH svarbu atlikti abiejų skilvelių mechanikos analizę, norint nustatyti ankstyvą – dar prieš KS IF sumažėjimą – disfunkciją, kad laiku būtų parinktas tinkamiausias gydymas ir stebėsenos taktika.

Apibendrinant ankstesnių tyrimų rezultatus ir mūsų gautuosius, galima teigti, kad išsamus abiejų skilvelių vertinimas, atsižvelgiant ne tik į skilvelių tūrinius ar funkcinis, bet ir į jų deformacijos parametrus, gali padėti tiksliau įvertinti IKPH paciento būklę bei numatyti vienu metu ar ilgalaikio išgyvenamumo tikimybę. Jei specifinį gydymą skiriant IKPH sergantiems pacientams, kuriuos tiriant po vienu metu, nėra matoma kairiojo skilvelio grįžtamojo remodeliavimosi požymių, t. y. kartu su sutrikusia DS funkcija išlieka suspausta kairiojo skilvelio ertmė, nepagerėja bendroji sistolinė funkcija – tai yra blogos prognozės požymiai. Tačiau stebint teigiamąjį KS remodeliavimąsi, kai KS ertmė atsikuria normalus tūris, pagerėja KS bendroji sistolinė funkcija, galima teigti, kad paciento gydymas yra veiksmingas – tai yra geros prognozės požymis.

### 5.3. Plaučių arterijų parametru vertė ir jų aptarimas

Plautinė hipertenzija susijusi su proksimaliųjų plaučių arterijų remodeliacijomis, kai išsiplečia kraujagyslių skersmenys, sustorėja ir tampa neelastingos sienelės. ŠMRT tyrimas leidžia įvertinti plaučių arterijas bei išvestiniais parametrais apskaičiuoti jų elastingumą. R Paz'as ir bendraautorai tyrė sveikų suaugusiųjų plaučių arterijas. Pamatavo plaučių arterijų elastingumą (reliatyvųjį ploto pokytį (RPP)) bei nustatė normalias vertes, t. y. PA RPP normos atveju yra  $25,6 \pm 10,7$  proc., DPA –  $21,4 \pm 10,7$  proc., bei KPA  $24,5 \pm 7,8$  proc. (80). Vadovaudamiesi R Paz'o pamatuotais plaučių arterijų elastingumo duomenimis, galime teigti, jog mūsų tiriamosios imties plaučių arterijų elastingumas yra labai sumažėjęs. Mūsų tyrimo rezultatai neprieštaruoja M Schafer'io ir kolegų atlikto tyrimo išvadoms. Šie autoriai taip pat nustatė, kad PA elastingumas labai sumažėja sergant PAH ( $7,0 \pm 4,0$  proc, palyginti su  $17,0 \pm 5,0$  proc. kontrolinės grupės tiriamųjų,  $p = 0,004$ ). J. Sanz'as su kolegomis tyrė plaučių arterijų elastingumo pokyčius, atsižvelgdami į PH sunkumo klinikinius požymius. Nustatė, kad esant PH ramybės metu PA RPP labai sumažėja ( $17,2$  proc.), palyginti su PH, sukelta fizinio krūvio ( $38,8$  proc.,  $p < 0,05$ ), o RPP slenkstinė vertė  $< 24$  proc. gali padėti nustatyti PH ( $77$  proc. jautrumas ir  $95$  proc. specifiškumas) (112). KW Kang'as su kolegomis nustatė, kad ŠMRT pamatuotas PA elastingumas PAH sergantiems pacientams atvirkščiai koreliuoja su plaučių kraujagyslių pasipriešinimu ( $p < 0,001$ ), tiesiogiai koreliuoja su invazinio hemodinaminio tyrimo parametru – PA talpa (angl. *capacitance*) ( $p < 0,001$ ) ir nueitu 6MĖT nuotoliu ( $p < 0,001$ ). Taip pat pamatavus mažesnę nei  $20$  proc. PA RPP, nustatyta bloga funkcinė klasė ( $6$  MĖT  $< 400$  m) (117).

Yra mokslo įrodymų, kad plaučių arterijų elastingumas turi įtakos PAH sergančių žmonių išgyvenamumui. AJ Swift'as ir bendraautorai nustatė, kad esant neryškiai PH (plaučių kraujagyslių pasipriešinimas mažesnis nei  $4$  WV) mažėja PA RPP ( $p = 0,02$ ), o PA RPP turi įtakos mirštamumui (118). TJ Gan'as ir kolegoms nustatė, jog PAH sergančių žmonių dešinėsios plaučių arterijos maksimalus ir minimalus plotai didesni ( $685 \pm 214$  mm<sup>2</sup>,  $580 \pm 202$  mm<sup>2</sup>), o reliatyvusis ploto pokytis (RPP) mažesnis ( $20 \pm 10$  proc.), palyginti su kontroline grupe ( $411 \pm 153$  mm<sup>2</sup>,  $262 \pm 96$  mm<sup>2</sup>,  $58 \pm 21$  proc.,  $p < 0,001$  visų). Taip pat nustatė, kad RPP neišgyvenusių pacientų buvo mažesnis, palyginti su išgyvenusiais ( $15 \pm 7$  proc. ir  $21 \pm 10$  proc.,  $p < 0,05$ ). Nustatyta RPP slenkstinė vertė – sumažėjus  $\leq 16$  proc., išgyvenamumas labai sumažėja, palyginti su pacientais, kurių apskaičiuota RPP vertė  $> 16$  proc. (11). Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, diagnozės nustatymo metu taip pat nustatytas reikšmingai sumažėjęs dešinėsios plaučių arterijos RPP vienų metų neišgyvenusiems pacientams ( $p = 0,046$ ). Plautinio kamieno ir

kairiosios plaučių arterijos elastingumas išgyvenamumui įtakos neturėjo. Po vienu stebėjimo metų neišgyvenusių pacientų sumažėjo dešinėsios plaučių arterijos elastingumas ( $\Delta$  6,1 proc.,  $p = 0,023$ ). Išgyvenusiems pacientams per vienus metus stebėtas reikšmingai sumažėjęs maksimalus ( $\Delta$  1,7 mm<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ ) ir minimalus plautinio kamieno plotas ( $\Delta$  0,6 mm<sup>2</sup>,  $p = 0,004$ ), plaučių arterijų elastingumo pokyčių nenustatyta. Apskaičiavome DPA RPP slenkstinę vertę – < 19,075 proc., tačiau nenustatytas blogos baigties šansų santykis, nes visų neišgyvenusių pacientų DPA RPP buvo mažesnis nei 19,075 proc. Šiuos rezultatus galima paaiškinti plaučių arterijų anatomijos ir judėjimo krypties ypatumais. Plaučių arterijos kamienas yra kūgio formos, ciklo metu juda per skenavimo plokštumą, todėl galima matavimo paklaida dėl tariamo išsiplėtimo arba susitraukimo skenavimo plokštumoje – skirtumus nustatyti būna sudėtingiau. Priešingai, dešinioji plaučių arterija yra reliatyviai tiesus „vamzdelis“, kurio judesius lemia širdies judėjimas skersine kryptimi, tad nesukeliamas tariamas spindžio išsiplėtimas arba susitraukimas (11).

Apibendrinant galima teigti, kad ŠMRT metu pamatuotas plaučių kraujagyslių elastingumo sumažėjimas suteikia papildomos informacijos apie pacientų klinikinę būklę, esant ikikapiliarinei PH, bei yra svarbus išgyvenamumo prognozės požymis.

#### **5.4. Miokardo vėlyvojo gadolinio kaupimosi vertės aptarimas**

Atliekant ŠMRT galima naudoti gadolinio turinčią paramagnetinę kontrastinę medžiagą, kurios vėlyvasis kaupimasis skilvelių jungties taškuose ir tarpkilvelinėje pertvaroje būdingas PAH sergantiems pacientams. WM Bradlow'as su bendraautoriais nustatė, kad mikroskopu PH metu gadolinio kaupimosi srityse stebima netvarkinga miokardo architektūra, tarp skaidulų pluoštų matomas padidėjęs kolageno ir riebalų (pleksiforminė/rezginiška fibrozė) kiekis, tačiau nėra mikroskopu stebimo rando (t. y. pakaitinės fibrozės) (135).

Mūsų atliktame tyrime vėlyvojo gadolinio kaupimasis (VGK) nustatytas 77,5 proc. pacientų, tačiau reikšminga įtaka išgyvenamumui nestebėta. BH Freed'as su bendraautoriais tyrimo metu nustatė panašų vėlyvojo gadolino kaupimąsi plautine hipertenzija sergantiems pacientams – 69 proc. imties atvejų. Šio tyrimo vienaveiksmės analizės duomenimis, VGK buvo prognozinis požymis komplikacijoms atsirasti  $10,2 \pm 6,3$  mėnesių laikotarpiu, tačiau daugiaveiksmės analizės rezultatai nerodė šio parametro prognozinės vertės (136). Kituose tyrimuose nustatyta reikšminga koreliacija tarp vėlyvojo gadolinio kaupimosi laipsnio ir DS išsiplėtimo bei hipertrofijos, DS IF

mažėjimo, ir hemodinamikos parametrų blogėjimo (137–139). KG Blyth'as su bendraautoriais nustatė V GK kiekybinio požymio reikšmingą koreliaciją su DS GDTi, DS mase, DS IF bei VPAS (137). GP MacCann'as ir kolegos atlikdami tyrimą taip pat ieškojo V GK požymių PAH sergantiems pacientams. Jie nustatė reikšmingas koreliacijas su DS IF, sistoliniu DS tūriu bei GST (138). J Sanz'as ir bendraautorai taip pat nustatė vėlyvojo gadolinio kaupimosi požymių koreliacijas su VPAS, DS tūriais, mase ir išstūmio frakcija (138). Šie rezultatai leidžia daryti prielaidą, kad vėlyvojo gadolinio susikaupimas skilvelių jungčių srityse galėtų būti veiksnys rizikai nustatyti, kad būtų skirtas tinkamas ir laiku gydymas (136). Mūsų tiriamoje imtyje nenustatyta V GK įtaka išgyvenamumui – galbūt dėl to, kad visi į tyrimą įtraukti pacientai turėjo įsisenėjusią PH, kur morfologiniai pokyčiai ryškesni, todėl ir tarp tiriamųjų grupių reikšmingų skirtumų nerasta.

V GK nustatomas didelei daliai PH pacientų, kai kurių tyrimų duomenimis, V GK yra susijęs su kitais prognoziniais parametrais, tačiau jo vertė išlieka neaiški, todėl reikalingi daugiacentriai šios populiacijos tyrimai.

## **5.5. Bendrosios tyrimo imties klinikinės charakteristikos aptarimas**

Plaučių arterine hipertenzija sergančių pacientų demografiniai ypatumai, klinikiniai veiksniai ir hemodinaminiai parametrai analizuojami įvairiuose Europos ir Amerikos registruose: COMPERA (Europos, kur 80 proc. duomenų gauta iš Vokietijos centrų, kiti iš Austrijos, Belgijos, Graikijos, Vengrijos, Italijos, Olandijos, Šveicarijos, Didžiosios Britanijos) (56), Didžiosios Britanijos ir Airijos (28), ASPIRE (Didžiosios Britanijos) (140), Prancūzijos (27), REHAP (Ispanijos) (141), Škotijos (26) ar REVEAL (JAV) (127), PH jungtiniame registre (JAV) (142). Palyginti su registru duomenimis, mūsų tyrimo imtyje nustatyta panaši demografinė IPH padėtis. Didžioji dalis pacientų – moterys (61,2 proc.), o amžiaus mediana – 58,5 metai. Mažiausias PAH sergančių moterų skaičius (60 proc.) nustatytas COMPERA (56), o didžiausias (79 proc.) – REVEAL (127) registre. Amžiaus vidurkiai registruose varijuoja tarp 50–66 metų, Amžiaus skirtumai galimi, nes registrai buvo vykdomi skirtingais laikotarpiais. Anksčiausiai pradėtas REVEAL registras (127) – 1983 metais, vėliausias – COMPERA (56), kuriame pacientai buvo įtraukiami 2009–2016 metais, per šį laikotarpį pasikeitė gydymo ir tyrimo galimybės. Iš pirmosios PH grupės didžiąją mūsų tyrimų tiriamųjų dalį sudarė IPAH serganys pacientai (34,7 proc.), tai taip pat koreliuoja su kitų šalių patirtimi, kur IPAH yra dažniausiai diagnozuojamas PAH potipis. Pvz., Latvijos registro duomenimis (143), IPAH sudarė 41 proc., COMPERA (56) – 67 proc., ASPIRE – 29,3 proc. Didžiosios Britanijos ir Airijos vienintelis registras, kuriame net 92,9 proc. sudarė IPAH, tačiau jų tyrimas

atliktas, būtent norint atlikti IPAH sergančių pacientų demografinį ir klinikinį vertinimą.

Visuose registruose dažniausiai nustatyta III NYHA funkcinė klasė (FK). Į ASPIRE registrą įtraukti tik III ir IV FK pacientai, kitur III FK nustatyta daugiau kaip 60 proc. pacientų, o I FK pacientų skaičius registruose svyravo tarp 1,15 ir 8,5 proc. Mūsų atliktame tyrime gauti rezultatai nesiskiria nuo literatūroje pateiktų registrų rezultatų. Daugiausia ICPH pacientų nustatyta III FK, o I FK nenustatyta nė vienam pacientui.

Tyrimo metu analizavome šešių minučių ėjimo testo (6MĖT) rezultatus ir jų vertę ikikapiliarinei PH. Tiriamosios imties pacientų 6MĖT mediana tesiekė 285 m, tai būdinga labai įsisenėjusiai ligai. Kituose tyrimuose taip pat apskaičiuotos 6MĖT vertės ir nustatyta jų svarba prognozei. REVEAL tyrime 6MĖT testu apskaičiuotas nueitas mažesnis kaip 165 m nuotolis laikomas reikšmingu PAH sergančių pacientų blogos prognozės veiksniumi (127). S. Miyamoto ir kolegų tyrimų duomenimis, < 332 m 6MĖT nuotolis yra blogos prognozės veiksnys (144). SAVan'as Wolferen'as ir kolegos taip pat nustatė, kad 6MĖT yra vienu metų išgyvenamumo prognozinis veiksnys ir gydymo metu stebimas teigiamas jo pokytis išgyvenusiems pacientams ( $\Delta$  82 m,  $p < 0,001$ ) (75). Nors mūsų tyrimo 6MĖT rezultatai tarp išgyvenusiųjų ir neišgyvenusiųjų pradinio tyrimo metu nesiskyrė, tačiau nustatėme, kad išgyvenusių pacientų 6MĖT nuotolis reikšmingai padidėjo per vienus gydymo metus ( $\Delta$  37,5 [11,3–100,5] m,  $p = 0,016$ ), o trejų metų neišgyvenusių pacientų nueitas nuotolis po vienu gydymo metų nepakito. Tad galima teigti, kad tyrimo rezultatai svarbūs ne tik pradinio tyrimo metu, bet reikšmingas ir pokytis gydymo metu, nes turi įtakos tolesnei paciento ligos eigai ir išgyvenamumui.

Vertinant NT-proBNP biologinio žymens, atspindinčio širdies nepakanamumą, koncentraciją kraujyje, nustatytas reikšmingas jo padidėjimas neišgyvenusių vienu ( $p = 0,016$ ) ir ilgiau nei vienu metų ( $p = 0,002$ ) pacientų bei šio parametro koreliacija su blogos prognozės veiksniumi – sumažėjusia dešiniojo skilvelio išstūmio frakcija ( $p = 0,034$ ). Apskaičiavome NT-proBNP koncentracijos kraujyje slenkstines vertes vienu (1738 ng/L) ir trejų metų (857,5 ng/l) pacientų išgyvenamumui. Padidėjusi NT-proBNP koncentracija kraujyje JAL-PAH sergantiems pacientams didina mirštamumo tikimybę. Gauti rezultatai neprieštarauja REVEAL registro duomenims – apskaičiuota, kad didesnė nei 1500 ng/L koncentracija yra blogos prognozės veiksnys, o nustatytas ryškiau nepadidėjusią NT-proBNP koncentraciją (< 300 ng/l), nustatyta maža vienu metų mirties rizika (127). N Nagayasu'as su kolegomis į tyrimą įtraukė 60 PAH sergančių pacientų, kuriuos stebėjo apie 24 mėnesius. Autoriai nustatė panašius į REVEAL rezultatus, kur pradinio tyrimo metu

BNP kiekis, didesnis nei 150 pg/mL, nustatytas blogos prognozės veiksniumi (122). Išgyvenusiems pacientams stebėtas mažėjantis BNP kiekis (nuo  $217 \pm 38$  iki  $149 \pm 30$  pg/ml,  $p < 0,05$ ), o neišgyvenusiems – didėjo nuo  $365 \pm 77$  iki  $544 \pm 68$  pg/ml ( $p < 0,05$ ) (122). Mūsų atliktame tyrime reikšmingo NT-proBNP koncentracijos kraujuje pokyčio per vienus metus nestebėta, tačiau neišgyvenusiems nustatyta biologinio žymens kiekio didėjimo tendencija.

Tiriamuoju laikotarpiu mūsų imties pacientų išgyvenamumo mediana – 3,8 [2,4–5,4] metai. PH išgyvenamumas taip pat vertintas skirtinguose registruose. Latvijos, COMPERA, Didžiosios Britanijos ir REHAP registruose analizuotas vienu, trejų ir penkerių metų išgyvenamumas, Latvijos mokslų daktaro A. Skride'o disertacijoje aprašomas КPH sergančių vienu metų išgyvenamumas siekė 86,9 proc., trejų – 70,6 proc., o penkerių metų išgyvenamumas – 55,6 proc. (143). COMPERA registre (56) PAH pacientai suskirstyti į tris rizikos grupes pagal 2015 metų Europos kardiologų ir Europos respiratologų gaires (145). Nustatytas vienu, trejų ir penkerių metų išgyvenamumas skirtingoms rizikos grupėms: mažai, vidutinei ir didelei – trumpiausiai išgyveno didelės rizikos pacientai. Didžiosios Britanijos ir Airijos (28) registre analizuotas bendras PAH išgyvenamumas, kur vienu, trejų ir penkerių metų išgyvenamumas buvo atitinkamai 92,7 proc., 73,3 proc. ir 61,1 proc. Taip pat analizuotas išgyvenamumas atsižvelgiant į amžių. Nustatyta, kad vyresnių nei 50 metų pacientų išgyvenamumas reikšmingai trumpesnis, nei jaunesnių pacientų. REHAP tyrimo vienu, trejų ir penkerių metų išgyvenamumas atitinkamai: 87,0 proc., 75,0 proc. ir 65,0 proc. ASPIRE (140) ir PH *Connection* registre (142) nustatyta vienu 88 proc. ir 89,0 proc., bei trejų metų PAH pacientų išgyvenamumas – 68 proc. ir 70 proc. atitinkamai. REVEAL registro vienu metų išgyvenamumas panašus kaip ir kitų registrų, t. y. 91 proc. Mūsų tyrime dalyvavusių ikikapiliarine plautine hipertenzija sergančių pacientų vienu metų išgyvenamumas panašus į COMPERA registro didelės rizikos pacientų grupės išgyvenamumą – 79,6 proc., viso tiriamojo laikotarpio išgyvenamumas 50,0 proc. Atsižvelgiant į PAH rizikos vertinimo skalę (145), didžioji dalis mūsų tyrime dalyvavusių pacientų pateko į vidutinės arba didelės rizikos grupes, kur prognozuojamas mirštamumas 5 – 10 proc. arba > 10 proc. per pirmuosius metus po diagnozės nustatymo, tai paaiškina panašumą su COMPERA registru.

REHAP registre (Ispanija) dažniausiai nustatoma JAL-PAH liga – sisteminė sklerodermija (141), tai atitinka ir mūsų duomenis. Tiriamojoje imtyje nustatyti 6 sisteminės sklerodermijos atvejai iš 8 JAL-PAH sergančių pacientų. Nustatėme, kad pacientų, sergančių PAH, susijusia su jungiamojo audinio liga išgyvenamumas trumpiausias ir patikimai blogesnis vienu ir trejų metų, palyginti su kitomis PAH grupėmis ( $p = 0,031$  ir  $p = 0,02$ ). Gauti

duomenys neprieštarauja ir kitų autorių duomenims. ASPIRE registre analizuota PAH etiologijos svarba pacientų išgyvenamumui ir nustatyta – nors JAL-PAH hemodinamikos parametrai geresni, palyginti su kitų grupių PAH sergančių pacientų duomenimis, tačiau trejų metų išgyvenamumas daug blogesnis (52 proc.), palyginti su IPAH sergančių pacientų išgyvenamumu – 63 proc. (140). REVEAL 2.0 (JAV) tyrimo duomenimis, JAL-PAH pacientų išgyvenamumas reikšmingai trumpesnis, palyginti su kitais PAH pogrupiais (4).

### **Darbo trūkumai ir ribotumas**

Nors nustatyti statistiškai patikimi rezultatai, mūsų tyrimas turėjo keletą trūkumų ir ribotumų. Tyrimo imties heterogeniškumas (skirtinga  $IKPH$  etiologija) galėjo daryti įtaką skilvelių deformacijos pokyčiams, tačiau žinant, jog  $IKPH$  yra reta liga, buvo neįmanoma išvengti. Taip pat į tyrimą negalėjome įtraukti visų  $IKPH$  sergančių pacientų, kurie kreipėsi į LSMU Kauno klinikų Plautinės hipertenzijos centrą, nes buvo nustatytos gretutinės ligos, pvz., vainikinių arterijų ar vožtuvų liga, kitos kilmės kardiomiopatija, kitiems pacientams nepavyko atlikti ŠMRT dėl klaustrofobijos, neritmiškos širdies veiklos arba ryškaus oro trūkumo tyrimo metu. Dėl techninių miokardo kontūrų analizės sistemos trūkumų negalėjome atlikti DS regioninės ir bendrosios apsučkinės įtampos vertinimo. Be to, nebuvo atliktas invazinis hemodinaminis dešinėsios širdies tyrimas po vienu metų, todėl negalėjome nustatyti sąsajų tarp ŠMRT duomenų ir hemodinamikos matavimų.



## IŠVADOS

1. Nustatyta, kad esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai ne dešiniojo skilvelio dydis, bet sumažėjusi sistolinė funkcija, kai išstūmio frakcija  $< 25$  proc., ( $p = 0,011$ ), yra susijusi su vienu metų išgyvenamumu, o kai išstūmio frakcija  $< 45$  proc. ( $p = 0,044$ ) ir laisvosios sienelės išilginė įtampa  $> -17,5$  proc. ( $p = 0,037$ ) – su trejų metų išgyvenamumu.
2. Nustatyta, kad esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai sumažėja kairiojo skilvelio sistolinė funkcija (išstūmio frakcija ( $p < 0,05$ ) bei bendroji išilginė ir apskutinė miokardo įtampa ( $p < 0,001$ )). Kairiojo skilvelio bendroji išilginė įtampa  $> -14,18$  proc., esant išlikusiai išstūmio frakcijai, jautriai ir specifiskai prognozuoja vienu metų mirštamumą ( $p = 0,001$ ). Per vienus metus padidėjęs kairysis skilvelis (galinio diastolinio tūrio indekso padidėjimas,  $p = 0,027$ ) bei pagerėjusi KS funkcija (sistolinio tūrio indekso padidėjimas,  $p = 0,009$ ) lemia geresnį trejų metų išgyvenamumą.
3. Nustatyta, kad ne plaučių arterijų dydžių pokyčiai, bet sumažėjęs dešinėsios plaučių arterijos elastingumas ( $< 19,075$  proc.) (100 proc. jautrumas ir 52,8 proc. specifiskumas) lemia vienu metų mirštamumą ( $p = 0,027$ ), esant ikikapiliarinei plautinei hipertenzijai.
4. Biožymens NT-proBNP koncentracijos padidėjimas serume yra ne tik susijęs su dešiniojo skilvelio išstūmio frakcijos sumažėjimu ( $r = -0,441$ ,  $p = 0,002$ ), bet kartu su jungiamojo audinio ligos nulemta plautinės hipertenzijos etiologija turi prognozinę vertę vienu ( $p = 0,008$ ) bei trejų metų išgyvenamumui ( $p = 0,001$ ).

## **PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS**

1. Ikikapiliarine plautine hipertenzija sergantiems pacientams diagnozės nustatymo metu, atliekant ŠMRT tyrimą, tikslinga įvertinti ne tik dešiniojo skilvelio geometrijos ir funkcijos parametrus, bet ir apskaičiuoti kairiojo skilvelio funkcijos ir mechanikos vertes, bei plaučių arterijos elastingumą, nes tai padėtų įvertinti ligos sunkumo laipsnį ir prognozę.
2. Atliekant ikikapiliarine plautine hipertenzija sergantiems pacientams stebėseną ir vertinant gydymo efektyvumą, tikslinga ŠMRT tyrimą kartoti gydymo metu, įvertinant skilvelių remodeliavimosi rodmenis ir funkcijos pokyčius, kas padėtų spręsti apie gydymo efektyvumą bei tolimesnės gydymo taktikos parinkimą.

# SUMMARY

## INTRODUCTION

Pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) are two of the critical subgroups of pulmonary hypertension that belong to precapillary pulmonary hypertension (PCPH) – a rare heterogeneous pathology. Risk stratification in these patients include pulmonary circulation hemodynamic parameters, symptoms, functional capacity data, laboratory test results, and Doppler echocardiography indices. Cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) is a non-invasive technique that allows accurate evaluation of the right ventricular volumes and systolic function, which could help to determine the PCPH progression and the efficacy of the treatment. However, due to the lack of data, current guidelines still do not include magnetic resonance imaging parameters for the risk assessment and prognosis of PCPH patients. As the results of Doppler echocardiography and computed tomography performed on a daily basis may be dependent on the technician and provide lower sensitivity and specificity, also considering the limited assessment of the anatomy of the right ventricle using these tests, cMRI can become an essential technique in assessing the risk in pulmonary hypertension patients as well as establishing the efficacy of new treatment methods and predicting the outcome of the disease.

Accurate assessment of the right ventricular (RV) function with cMRI is becoming increasingly important in the clinical assessment and treatment protocols (1–2). Evidence suggests that changes in the RV myocardium mechanics can be detected earlier than a decrease of the ejection fraction, and this is a sign of early RV dysfunction. However, data on the association of the RV function and mechanics assessed with cMRI on the prognosis of PCPH is scarce. There is also little known about the influence of interventricular septum to the left ventricular geometry, function, and mechanics parameters on the prognosis of this patient group. Little research has been done about changes in ventricular sizes, function, and mechanics in the light of disease treatment and their impact on survival. There is also a lack of data on the importance of pulmonary artery size and elasticity in the prognosis of precapillary pulmonary hypertension.

In this study, we analysed already known PCPH clinical mortality factors and new data from cardiac magnetic resonance imaging concerning both right and left ventricular geometry, function, and mechanics, as well as pulmonary artery elasticity parameters, affecting the one-year and three-year survival

prognosis. We also analysed changes in the aforementioned parameters in relation to drug-specific treatment. Moreover, together with the threshold values of poor prognosis indicators calculated during magnetic resonance imaging examination, we analysed the association with biomarkers and clinical data.

### **Research novelty and originality**

Despite the modern achievements in the diagnosis and treatment of precapillary pulmonary hypertension, there is still a high mortality and complication rate in this group of patients.

This research provides the first scientific data from Lithuania, analysing the survival rate of patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The current research provided new parameters for measuring right ventricular mechanics and function with cMRI associated with one-year and three-year mortality rate in patients with precapillary pulmonary hypertension. Moreover, it is also the first study to determine the prognostic value of the left ventricular mechanics and function affected by the interventricular septum in this group of patients and to provide threshold values associated with one-year and three-year survival. Changes in the elasticity of pulmonary arteries evaluated in the patients with precapillary pulmonary hypertension are relevant to comprehensive MRI assessment and risk group assessment. This study was also the first one to examine the relationship between the MRI parameters and clinical data as well as the levels of NT-proBNP biomarker in pulmonary hypertension (PH) patients, allowing to create independent models for one-year and three-year survival poor prognosis.

### **Research aim**

To determine the prognostic value of the biventricular function and mechanics, as well as changes in the pulmonary artery assessed by the cardiac magnetic resonance imaging in patients with precapillary pulmonary hypertension.

### **Research objectives**

1. To evaluate changes in the right ventricular size, function, and mechanics in patients with precapillary pulmonary hypertension.
2. To evaluate changes in the left ventricular size, function, and mechanics in patients with precapillary pulmonary hypertension.

3. To evaluate changes in size and elasticity of pulmonary arteries in patients with precapillary pulmonary hypertension.
4. To determine the relationship between the parameters of poor prognosis of cardiac magnetic resonance imaging and clinical findings as well as NT-proBNP biomarker levels in patients with precapillary pulmonary hypertension.

## MATERIALS AND METHODS

In 2014–2019, the Radiology, Cardiology and Pulmonology Clinics of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos (LUHS Kauno klinikos) conducted the prospective study: *Prognostic Value of Changes in Biventricular Function, Mechanics and Pulmonary Arteries in Patients with Precapillary Pulmonary Hypertension: Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study Data*.

The target subjects in this study were patients with precapillary pulmonary hypertension who met the inclusion criteria. All study participants were informed about the study protocol and have signed the consent form.

The study included 64 newly diagnosed, treatment – naive precapillary pulmonary hypertension patients.

The control group included 15 patients who underwent cardiac MRI examination for suspected myocardial pathology, which was excluded, i.e., the examination determined the good overall systolic function of both ventricles, good regional contractility, unchanged valvular anatomy and function as well as there was the absence of myocardial fibrosis in the late gadolinium accumulation sequence.

The observation period of the study participants was  $\geq$  one year. After the initial diagnosis of PCPH, the patients underwent extensive tests, such as doppler echocardiography, right heart catheterization (RHC), six – minute walk test (6MWT), serum NT-proBNP and cMRI. All patients who survived one year underwent cMRI (it was performed twice, i.e., before the specific PH therapy and one year later). The patients who survived one year also underwent follow - up examinations and procedures except for RHC.

## RESULTS

Following the pulmonary hypertension guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), 49 patients met the inclusion criteria and were included in the study (Table 1). All these patients were determined to have average, or high PH probability by Doppler echocardiography and all of them had increased mean pulmonary

artery pressure and normal pulmonary capillary wedge pressure (mPAP 61.22± to 18.5 mm Hg, PCWP 11.2±2.9 mm Hg) during RHC. The control group consisted of 15 individuals with a mean age of 55.3 [48.23–62.45] years, 8 of whom (53.33%) were women, and 7 were (46.67%) men.

The average age of the study PCPH patients was 58.5 years. The age of the study participants ranged from 46 to 70 years. The women accounted for a larger proportion of the subjects in the study. In total, there were 30 women (61.2%) and 19 men (38.8%) in the study. The majority of the patients belonged to the first PH group, i.e., pulmonary arterial hypertension (PAH) group (35 out of 49 patients; 71.4%). Others had chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) (PH Group 4, 14 patients, 28.6%). The majority of the patients (28 (57.12%)) were in NYHA functional Class III, while the number of patients classified as Class II and IV did not differ between the groups: 11 (22.44%) and 10 (20.4%) patients, respectively (Table 1).

**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of all pre-capillary pulmonary hypertension between groups

Characteristics	Survival	Non-survival	P-value
Age (years)	58.53 (47.67–70.64)	55.15 (45.18–68.1)	0.884
Women/men	25 (83.3) / 14 (73.7)	5 (16.7)/5 (26.3)	0.419
IPAH	17 (43,6)	4 (40.0)	0.363
CTD-PAH	4 (10.3)	4 (40.0)	0.012
Eisenmenger syndrome	5 (12.8)	1 (10.0)	0.404
CTEPH	13 (33.3)	1 (10.0)	0.073
NYHA class 2/3/4	9 (23.04)/25 (64.0)/5 (12.8)	2 (20.0)/3 (30.0)/5 (50.0)	0.708*
mPAP (mm Hg)	61.49±19.1	58.75±13.79	0.783
6MWT (m)	280.0 (240.0–405.0)	225(170.0–419.0)	0.69
NT-proBNP (ng/L)	1472 (398.75–3322.0)	3683.0 (1902.5–6957.0)	0.016

Definition of abbreviations: IPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension; CTD-PAH – pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis; CTEPH – chronic thromboembolic pulmonary hypertension; NYHA – New York Heart Association functional class; mPAP – mean pulmonary artery pressure; 6MWT – six-minute walk test; NT-proBNP – brain natriuretic peptide. The *p*-values were determined using the Mann-Whitney U test or chi-square test \*. Values are medians (interquartile range) or *n* (%).

\*NYHA *P*=0.708, degrees of freedom (df) = 2.

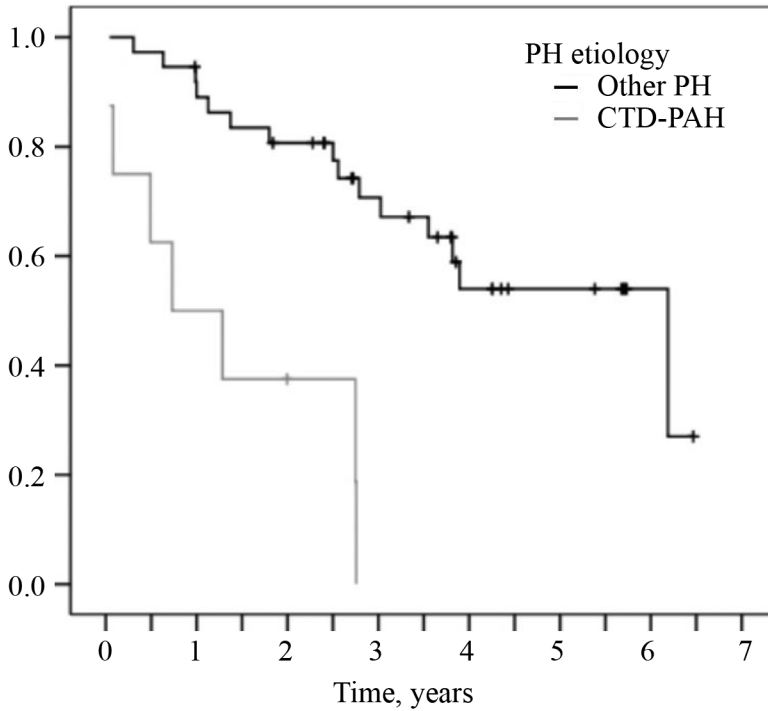
The patients in the PCPH group had higher RV volume indices at the end of diastole and systole (*P*=0.0001 and *P*=0.0001, respectively), lower RV

ejection fraction ( $P=0.0001$ ) and decreased RV total ( $P=0.0001$ ), free wall ( $P=0.0001$ ) and interventricular septum longitudinal ( $P=0.001$ ) strain compared to the control group. There were no differences between the groups comparing the LV end – diastolic and systolic volume indices; however, the PCPH patients showed a prominent decrease of LV ejection fraction ( $P=0.019$ ) and LV total longitudinal ( $P=0.0001$ ) and circumferential ( $P=0.001$ ) strain compared to the control group individuals.

We also found correlations between the RV ejection fraction, myocardial deformation values of both ventricles and serum NT-proBNP. The RV ejection fraction significantly correlated with the LV total longitudinal strain ( $r=-0.381$ ,  $P=0.017$ ), with the LV circumferential strain ( $r=-0.339$ ,  $P=0.035$ ) and also with higher serum NT-proBNP concentration ( $r=-0.441$ ,  $P=0.002$ ). The study also revealed correlation between RV total ( $r=0.39$ ,  $P=0.034$ ) and RV free wall ( $r=0.385$ ,  $P=0.019$ ) longitudinal pressure and high serum NT-proBNP values.

The median survival during the study period was 3.8 [2.4–5.4] years. The one-year survival was 79.6 percent. The deaths were mainly caused by cardiopulmonary complications.

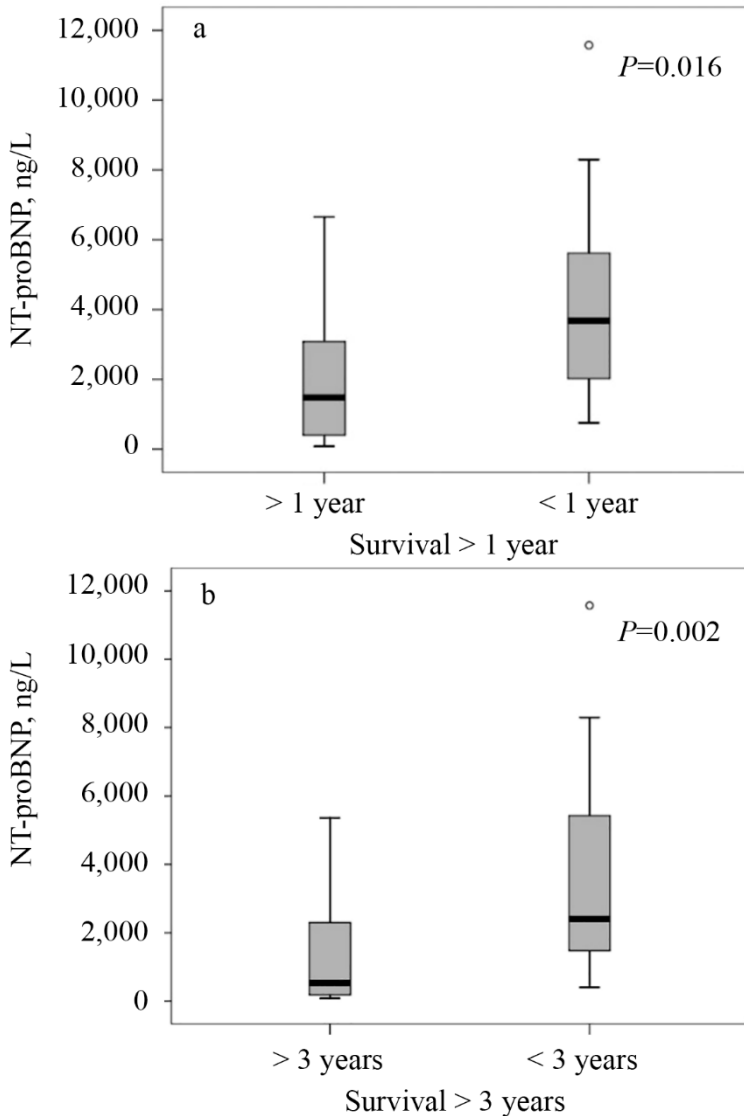
The patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease (CTD-PAH) were predicted to have significantly lower one-year and three-year survival rates compared to the patients with the PH of other origins ( $P=0.031$  and  $P=0.02$ ) (Fig. 1). In the CTD-PAH group, 44% ( $n=4$ ) of patients died within the first year, and only one out of eight patients with CTD-PAH survived throughout the study period. In CTD-PAH patients, odds ratio for death in the first year was 5.833 [1.138–29.899], odds ratio for death over the study period was 9.625 [1.075–86.175], and relative risk was 5.835 [2.193–15.525].



**Fig. 1.** CTD-PAH patients survival comparison with other PH etiologies  
 PH – pulmonary hypertension; CTD-PAH – PH associated with connective tissue disease.

The hemodynamic measurements of PA pressure in the non-surviving patient group did not differ substantially from those in the survival group. Yet, higher serum NT-proBNP concentrations were found in one-year ( $P=0.016$ ) and three-year ( $P=0.002$ ) non-survival groups data analysis (Fig. 2).

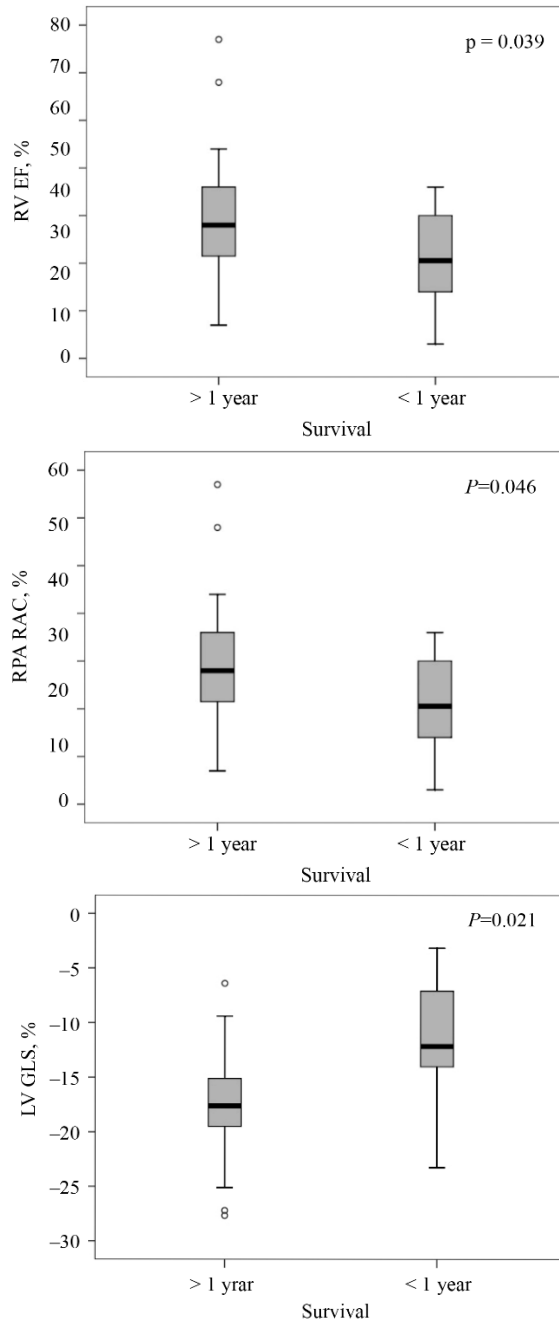




**Fig. 2.** NT-proBNP concentration values comparison in one-year and three-year survival

NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide.

The patients who survived one year had higher right ventricular ejection fraction ( $P=0.039$ ), a greater decrease of right pulmonary artery (RPA) elasticity of the relative area change (RAC) ( $P=0.046$ ) and lower LV global longitudinal strain ( $P=0.021$ ) (Fig. 3).



**Fig. 3.** RV EF, RPA elasticity and LV GLS values comparison in one-year survival

RV – right ventricular; RPA – right pulmonary artery;  
 LV GLS – left ventricular global longitudinal strain.

The total RV longitudinal strain was reduced in the non-survival group patients, but no significant difference was obtained ( $P=0.134$ ).

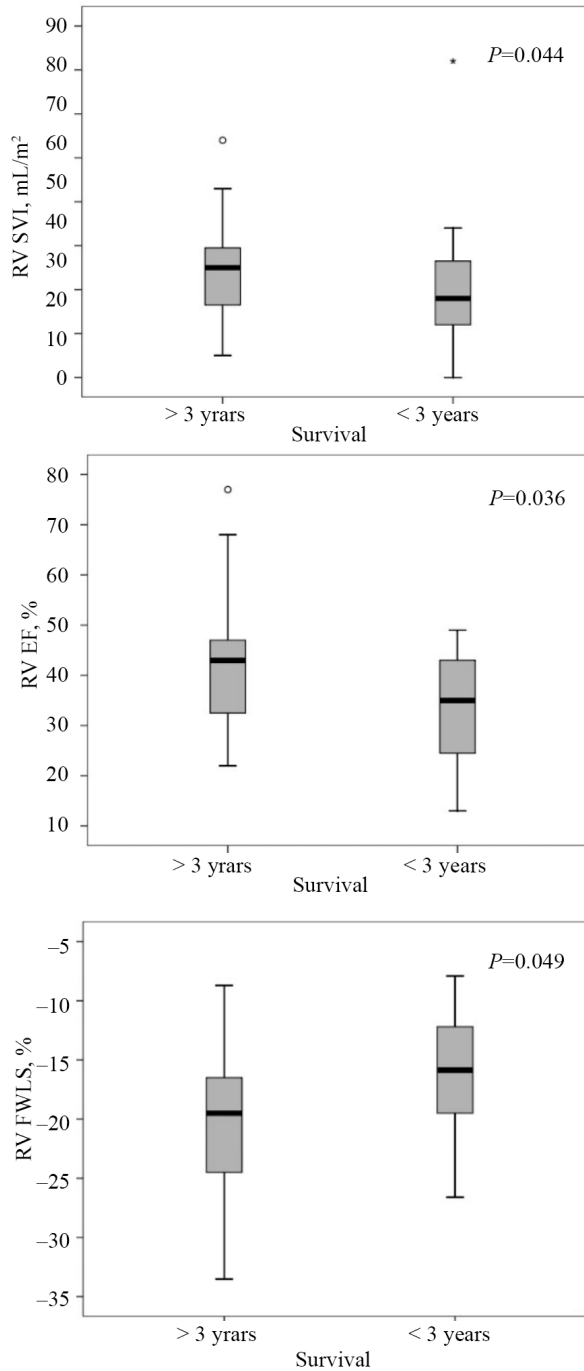
In the initial examination, lower RV SVI, RV EF ( $P=0.044$  and  $P=0.036$ , respectively) and decreased RV free wall longitudinal strain ( $P=0.049$ ) were found in the patients who did not survive three years (Fig. 4).

A follow-up cMRI, a 6MWT and serum NT-proBNP level was performed in patients who survived one year. There was a significant change in the right ventricular parameters over one year, affecting the overall survival rate. The RV myocardial mass index decreased significantly in the survivors ( $\Delta 7.0 [-2.3-9.5]$  g/m<sup>2</sup>,  $P=0.023$ ) and increased in the non-survivors ( $\Delta 5.0 [1.5-9.5]$  g/m<sup>2</sup>,  $P=0.039$ ). Furthermore, we found a downward trend in the RV volumes among the survivors, while the non-survivors had increased RV volumes. Significant changes in the left ventricular volume and function over one year were observed to influence the overall survival rate. In the survivors, the end-diastolic volume index of the LV increased over one year ( $\Delta 2.0 [0.5-6.5]$  ml/m<sup>2</sup>,  $P=0.027$ ), and the end-systolic volume index of the LV increased ( $\Delta 5.5 [-1.3-7.8]$  ml/m<sup>2</sup>,  $P=0.009$ ). In the survivors, there was a tendency towards an increase of the ejection fraction in the LV over one year ( $\Delta 3.0 [-2.5-10.3]$  ml/m<sup>2</sup>,  $P=0.058$ ). For the non-survival patients, the volumes and function of the LV remained unchanged over the one-year of follow-up.

For the non-survival patients, after one year of follow-up and treatment, there was a reduction in the maximum diameter of the main pulmonary artery (PA) ( $\Delta 0.5 [0.2-2.0]$  mm,  $P=0.016$ ) and the elasticity of the right pulmonary artery ( $\Delta 6.1 [-0.8-20.8]$  %,  $P=0.023$ ). For the survivors, there was a significant reduction in the maximum ( $\Delta 1.7 [0.4-3.7]$  mm<sup>2</sup>,  $P=0.001$ ) and minimum pulmonary artery area ( $\Delta 0.6 [0.2-3.3]$  mm<sup>2</sup>,  $P=0.004$ ) over one year, with no change in the elasticity of the pulmonary arteries.

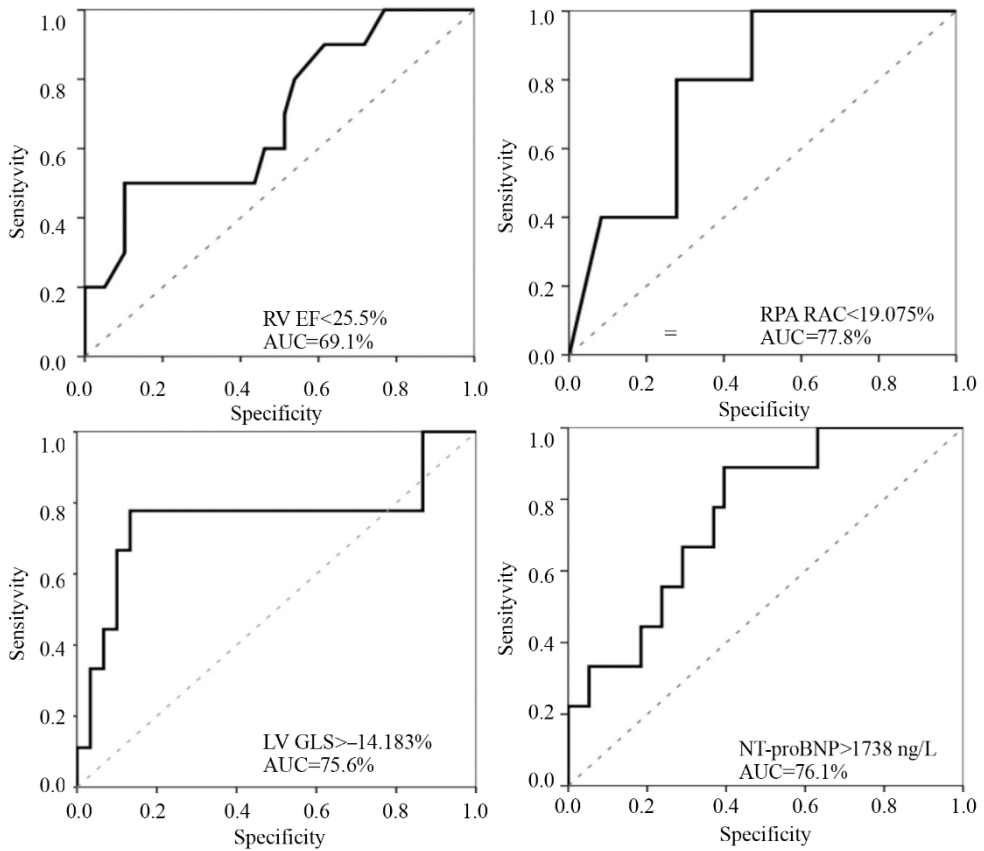
The 6MWT and serum NT-proBNP values were analysed for over one year. We found a tendency that survivors were able to walk a significantly longer distance after one year (37.5 [11.3-100.5] m,  $P=0.016$ ) compared to the non-survivors. Study results showed increased serum NT-proBNP concentration in the non-surviving PH patient group (286,0 [-430.0-1722.0] ng/L,  $P=0.173$ ).

The study determined threshold values for predicting one-year mortality rates regarding RV ejection fraction (<5.5%), RPA RAC (<19.075%), decreased total LV longitudinal strain (>-14.183%), and high NT-proBNP (>1738 ng/L) (Fig. 5).



**Fig. 4.** RV SVI, RV EF and RV GLS values comparison in three-year survival

RV – right ventricular; SVI – stroke volume index; EF – ejection fraction; FWLS – free wall longitudinal strain.



**Fig. 5. Prognostic ROC test for one-year survival**

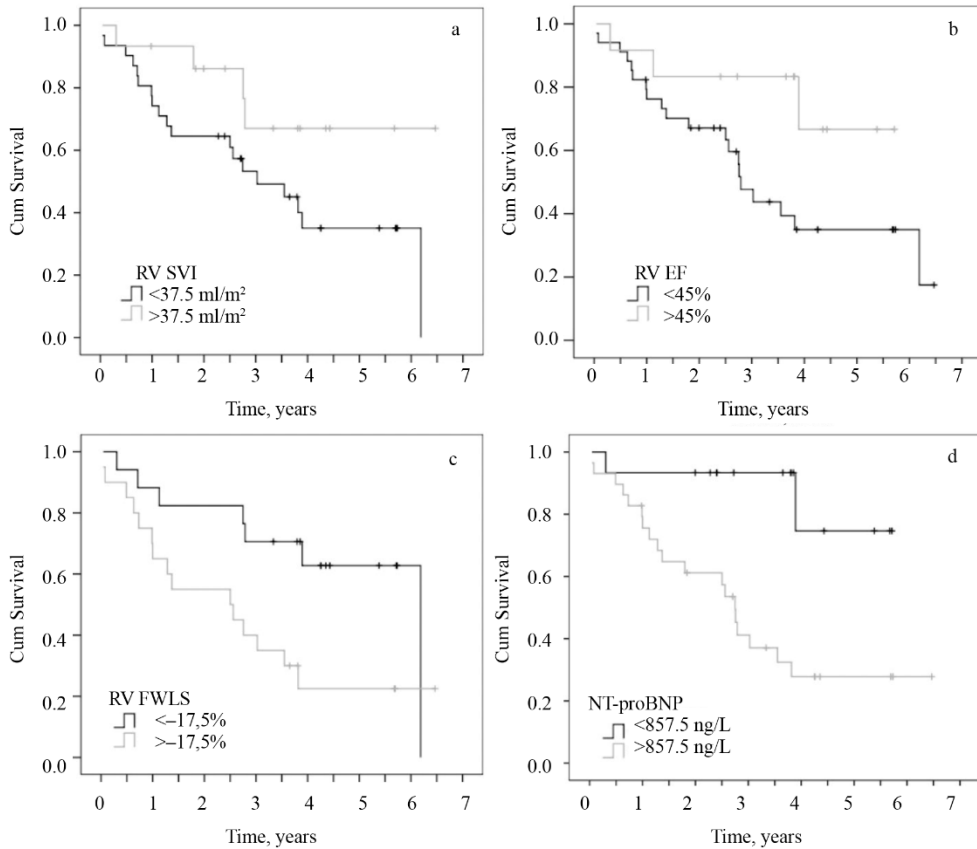
RV EF – right ventricular ejection fraction; RPA – right pulmonary artery;

LV GLS – left ventricular global longitudinal strain;

NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide; AUC – area under the curve.

It was determined that a significant decrease in the ejection fraction of the RV (<25.5%) increases the probability of not surviving one year with 50% sensitivity and 89.7% specificity, and the odds ratio of a poor outcome, in this case, was 8.75 [1.741–43.973]. The analysis of the RPA RAC showed that a decrease in elasticity <19.075% increases the probability of not surviving one year with a perfect sensitivity (100%) and good specificity (52.8%). A decrease in the LV global longitudinal strain >-14.183% with good sensitivity (77.8%) and specificity (86.7%) predicts a bad outcome when the odds ratio of death is 22.75 [3.432–150.811]. An increase in NT-proBNP >1738 (ng/L) showed excellent sensitivity (88.9%) and good specificity (60.5%) for the prognosis of poor outcomes with the odds ratio of death is 12.267 [1.389–108.325].

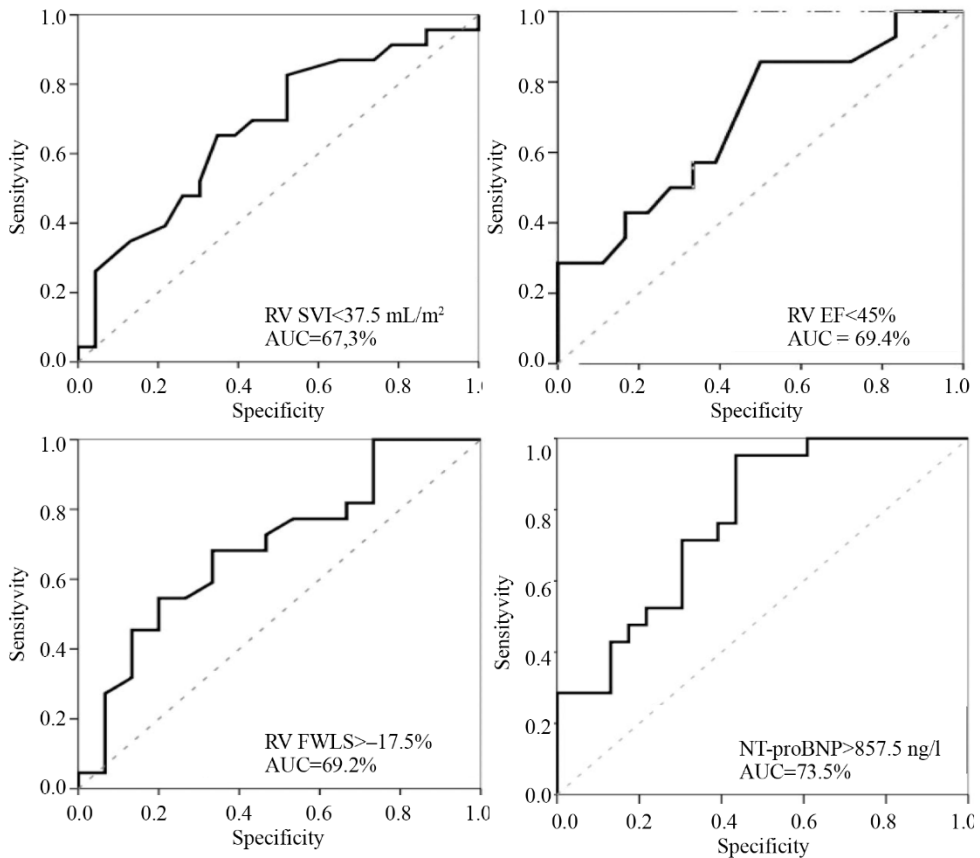
The ventricular function and biomarker threshold values for predicting poor three-year survival were determined at the initial cMRI examination: the RV ejection fraction (<45.0%), the RV end – systolic volume index (<37.5 ml/m<sup>2</sup>), the RV longitudinal free wall strain (>–17.5%) and serum NT-proBNP concentrations (>857.5 ng/L) (Fig. 6).



**Fig. 6.** Kaplan-Meier survival curves based on RV function, mechanics and biomarker threshold values

- a – RV SVI, when threshold value 37,5 ml/m<sup>2</sup>, Log Rank  $P=0.062$ , Breslov  $P=0.091$ ;
- b – RV EF, when threshold value 45%, Log Rank  $P=0.064$ , Breslov  $P=0.093$ ;
- c – RV FWLS, when threshold value –17.5%, Log Rank  $P=0.027$ , Breslov  $P=0.02$ ;
- d – NT-proBNP, when threshold value 875,5 ng/L, Log Rank  $P=0,004$ , Breslov  $P=0.006$ . RV – right ventricular; SVI – stroke volume index; EF – ejection fraction; FWLS – free wall longitudinal strain; NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide.

It was determined that a decrease in the RV ejection fraction <45.0% increases the probability of poor prognosis with high (87.0%) sensitivity, but low (39.1%) specificity. Similar results were achieved in the sensitivity (82.6%) and specificity (47.8%) of the RV systolic volume index. With the decreased RV free wall longitudinal strain >-17.5%, the probability of a poor prognosis increases with 68.2% sensitivity and 66.7% specificity. With an increase in serum NT-proBNP concentration >857.5 (ng/L), the probability of a poor prognosis increases with excellent sensitivity (90.5%) and good (56.5%) specificity (Fig. 7).



**Fig. 7.** Prognostic ROC test for three-year survival

RV – right ventricular; SVI – stroke volume index; EF – ejection fraction; FWLS – free wall longitudinal strain; NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide; AUC – area under the curve.

The binary logistic regression analysis provided models of multi-factor logistic regression analysis for prediction of one-year survival (Table 2). The first model showed that a significant reduction of the RV total longitudinal strain  $>-14.183$  increases the odds ratio for death within the first year by 32.184, and the odds ratio for death within the first year increases to 12.499 in CTD-PAH patients. The second model found that RV ejection fraction  $<25.5\%$  increases the odds ratio for death within the first year by 10.12, and the odds ratio for death within the first year increases to 7.033 in CTD-PAH patients. The third model showed that serum NT-proBNP concentration  $>1738$  ng/L increases the odds ratio for death within the first year 14.226, and the odds ratio for death within the first year is 21.912 in patients with CTD-PAH.

**Table 2.** Risk of death based on binary logistic regression analysis

Regressors	OR (95% CI); P-value
Model No.1 (correct prediction 83.7%, Nagelkerke determination coefficient 0.552)	
LV GLS $>-14.183\%$	32.184 [3.145–329.341]; $P=0.003$
JAL-PAH	12.499 [1.0–165.877]; $P=0.05$
Model constant	-3.37, $P<0.001$
Model No.2 (correct prediction 83.7%, Nagelkerke determination coefficient 0.325)	
RV EF $<25.5\%$	10.12 [1.731– 59.15]; $P=0.01$
CTD-PAH	7.033 [1.098 - 45.048]; $P=0.04$
Model constant	-2.442, $P<0.001$
Model No.3 (correct prediction 89.4%, Nagelkerke determination coefficient 0.416)	
NT-proBNP $>1738$ ng/L	14.226 [1.35–149.955]; $P=0.027$
CTD-PAH	21.912 [1.594–301.177]; $P=0.021$
Model constant	-4.199, $P=0.015$

LV GLS – left ventricular global longitudinal strain; CTD-PAH – pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease; RV EF – right ventricular ejection fraction; OR – odds ratio; P-values were determined using Mann-Whitney test.

Based on the three-year survival rate, Cox regression analysis found three regressors that influenced poor PH prognosis: RV systolic volume index, aetiology of CTD-PAH, and RV free wall longitudinal strain (Table 3).



**Table 3.** Risk of death based on Cox regression analysis.

Regressors	RR [95% PI]; <i>P</i> -value
RV SVI<37.5 ml/m <sup>2</sup>	4.232 [1.178–15.202]; 0.027
CTD-PAH	6.247 [2.189–17.825]; 0.001
RV FWLS>–17.5%	2.775 [1.064–7.234]; 0.037

RV – right ventricular; SVI – stroke volume index; CTD-PAH – pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease; FWLS – free wall longitudinal strain. RR – relative risk; *P*-values were determined using Mann-Whitney test.

## Conclusions

1. A reduced right ventricular systolic function in the patients with precapillary pulmonary hypertension is associated with one-year mortality when ejection fraction is <25%. A decrease in the right ventricular ejection fraction <45% (*P*=0.044) and decreased longitudinal free wall strain >17.5% (*P*=0.037) leads to three-year mortality (*P*=0.011).
2. A decrease in left ventricular ejection fraction (*P*<0.05), as well as decreased total longitudinal and circumferential myocardial strain (*P*<0.001) were observed in patients with precapillary pulmonary hypertension. Global left ventricular longitudinal strain >–14.18% predicted one-year mortality (*P*=0.001) with good sensitivity and specificity. An increase of left ventricular end-diastolic volume index (*P*=0.027) and LV systolic volume index (*P*=0.009) over the period of one year is associated with improved three-year survival rate in patients with precapillary pulmonary hypertension.
3. One-year mortality rate in patients with precapillary pulmonary hypertension was influenced not by the diameters of the pulmonary arteries but by decreased right pulmonary artery elasticity (<19.075%) with 100% sensitivity and 52.8% specificity (*P*=0.027).
4. NT-proBNP biomarker concentration was associated with right ventricular ejection fraction (*r*=–0.441, *P*=0.002) and, in combination with the connective tissue disease - related etiology of pulmonary hypertension predicted an unfavourable one-year (*P*=0.008) and three-year prognosis (*P*=0.001)

## Practical recommendations

1. Right ventricular geometry and function measurements, indices of the left ventricular function and mechanics, and the elasticity of the pulmonary artery should be assessed at the time of diagnosis of precapillary

pulmonary hypertension. That would help better to determine the severity and prognosis of the disease.

2. Changes of biventricular function and remodelling parameters assessed by cMRI after one year of PH treatment can help to determine the efficacy of the therapy and three-year prognosis in patients with precapillary pulmonary hypertension.

## BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS

1. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2018;53(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
2. Lahm T, Douglas IS, Archer SL, Bogaard HJ, Chesler NC, Haddad F, et al. Assessment of right ventricular function in the research setting: Knowledge gaps and pathways forward an official American thoracic society research statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(4): e15–43.
3. Gali N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493–537.
4. Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, Capener D, Tubman E, Elliot CA, et al. Identification of Cardiac MRI Thresholds for Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;201(4):458–68.
5. Peacock AJ, Noordegraaf AV. Cardiac magnetic resonance imaging in Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):526–34.
6. Vonk Noordegraaf A, Galiè N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2011;20(122):243–53.
7. Badano LP, Ginchina C, Easaw J, Muraru D, Grillo MT, Lancellotti P, et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: Haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(1):27–37.
8. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Dec 24;62(25 Supplement):D22–33. Available from: [http://www.onlinejacc.org/content/62/25\\_Supplement/D22.abstract](http://www.onlinejacc.org/content/62/25_Supplement/D22.abstract)
9. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin V V., et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(3):261–72.
10. Reuben SR. Compliance of the human pulmonary arterial system in disease. *Circ Res*. 1971;29(1):40–50.
11. Tji-Joong Gan C, Lankhaar J-W, Westerhof N, Tim Marcus J, Becker A, R Twisk JW, et al. Noninvasively Assessed Pulmonary Artery

- Stiffness Predicts Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2007;132(6):1906–12.
12. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, Prat-González S, Garcia MJ, Fuster V, et al. Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness in Pulmonary Hypertension With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(3):286–95.
  13. Tudor RM. Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Rubin HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(1):139–48.
  14. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2006;47(4):799–803. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.054>
  15. R.Hines. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. *Yale J Biol Med [Internet]*. 1991 Dec 1;10(8):3–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/ejechoard/jep159>
  16. Rallidis LS, Makavos G, Nihoyannopoulos P. Right ventricular involvement in coronary artery disease: Role of echocardiography for diagnosis and prognosis. *J Am Soc Echocardiogr [Internet]*. 2014;27(3):223–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2013.12.001>
  17. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, et al. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev*. 2019;5(3):140–6.
  18. Sheehan F, Redington A. The right ventricle: Anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart*. 2008;94(11):1510–5.
  19. Brown SB, Raina A, Katz D, Szerlip M, Wieggers SE, Forfia PR. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;140(1):27–33.
  20. Voelkel NF, Quaipe RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right ventricular function and failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006;114(17):1883–91.
  21. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 73, *JACC*. 2019. p. 1463–82.

22. Boxt LM, Katz J, Kolb T, Czegledy FP, Barst RJ. Direct quantitation of right and left ventricular volumes with nuclear magnetic resonance imaging in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1508–15.
23. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2006;27(23):2879–88.
24. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016;4(4):306–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3)
25. Moreira EM, Gall H, Leening MJG, Lahousse L, Loth DW, Krijthe BP, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in the general population: The Rotterdam study. *PLoS One.* 2015;10(6):1–12.
26. Peacock AJ, Murphy NF, McMurrey JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30(1):104–9.
27. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1023–30.
28. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: Results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(8):790–6.
29. Girerd B, Montani D, Eyries M, Yaici A, Sztrymf B, Coulet F, et al. Absence of influence of gender and BMPR2 mutation type on clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2010; 11:1–8.
30. Ventetuolo CE, Praestgaard A, Palevsky HI, Klinger JR, Halpern SD, Kawut SM. Sex and haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2014;43(2):523–30.
31. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Gregory Elliott C, Farber HW, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: How REVEAL differs from historic and non-US contemporary registries. *Chest* [Internet]. 2011;139(1): 128–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0075>

32. Hoepfer MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;203(2016):612–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.001>
33. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O’Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010;36(3):549–55.
34. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2017;36(9):957–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.016>
35. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline Characteristics From the REVEAL Registry. *Chest* [Internet]. 2010 Feb 1;137(2):376–87. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.09-1140>
36. D’Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med* [Internet]. 1991 Sep 1;115(5):343–9. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-343>
37. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RP, Goldsmith RL, Widlitz AC, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2005;95(2):199–203.
38. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1103–10.
39. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;53(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01899-2018>
40. Al-Harbi A, Abdullah K, Al-Abdulkareem A, Alghamdi A, Al-Jahdali H. Prevalence of portopulmonary hypertension among liver transplant candidates in a region highly endemic for viral hepatitis. *Ann Transplant*. 2014;19(1):1–5.
41. Van Der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011;58(21):2241–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>

42. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: An epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):198–204.
43. Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Ittu R, Pilote L, Martucci G, Marelli AJ. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population: Impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011;58(5):538–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.033>
44. Hoeper MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2014;2(7):573–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70089-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70089-X)
45. Poli D, Miniati M. The incidence of recurrent venous thromboembolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension following a first episode of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(5):392–7.
46. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973–81.
47. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1122–7.
48. John A. Heit; Frederick A. Spencer; White Richard H. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2016 Jun 17;41:3–14. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66>
49. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: Recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2012;94(1):97–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.004>
50. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2015;46(4):903–75. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01032-2015>
51. 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;34(4):888–94.
52. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;53(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
  53. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015;28(1):1-39.e14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
  54. Rengier F, Melzig C, Derlin T, Marra AM, Vogel-Claussen J. Advanced imaging in pulmonary hypertension: emerging techniques and applications. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(8):1407–20.
  55. Van De Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, De Man FS, Boonstra A, Heymans MW, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2015;147(4):1063–71.
  56. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: Prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;50(2):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>
  57. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175–81.
  58. Grapsa J, O'Regan DP, Pavlopoulos H, Durighel G, Dawson D, Nihoyannopoulos P. Right ventricular remodelling in pulmonary arterial hypertension with three-dimensional echocardiography: Comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(1):64–73.
  59. Grapsa J, Gibbs JSR, Dawson D, Watson G, Patni R, Athanasiou T, et al. Morphologic and Functional Remodeling of the Right Ventricle in Pulmonary Hypertension by Real Time Three Dimensional Echocardiography. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012 Mar 15;109(6):906–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.10.054>



60. Grapsa J, Gibbs JSR, Cabrita IZ, Watson GF, Pavlopoulos H, Dawson D, et al. The association of clinical outcome with right atrial and ventricular remodelling in patients with pulmonary arterial hypertension: Study with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(8):666–72.
61. Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech* [Internet]. 1980 Jan 1 [cited 2020 Jan 30];13(2):175–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0021929080901918?via%3Dihub>
62. Vitarelli A, Mangieri E, Terzano C, Gaudio C, Salsano F, Rosato E, et al. Three-dimensional echocardiography and 2D-3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: Diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular (RV) failure. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):1–14.
63. Nogami M, Ohno Y, Koyama H, Kono A, Takenaka D, Kataoka T, et al. Utility of phase contrast MR imaging for assessment of pulmonary flow and pressure estimation in patients with pulmonary hypertension: Comparison with right heart catheterization and echocardiography. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(5):973–80.
64. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: The DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(7):1340–9.
65. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;62:D34-41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>
66. Crowe T, Jayasekera G, Peacock AJ. Non-invasive imaging of global and regional cardiac function in pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2018;8(1).
67. García-Alvarez A, Fernández-Friera L, Mirelis JG, Sawit S, Nair A, Kallman J, et al. Non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2011;32(19): 2438–45.
68. Johns CS, Rajaram S, Capener DA, Oram C, Elliot C, Condliffe R, et al. Non-invasive methods for estimating mPAP in COPD using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2018;28(4):1438–48.
69. Grothues F, Smith GC, Moon JCC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular

- magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* [Internet]. 2002;90(1):29–34. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02381-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02381-0)
70. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2017 Oct 24];147(2):218–23. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870303007117>
  71. Mooij CF, De Wit CJ, Graham DA, Powell AJ, Geva T. Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 28(1):67–73.
  72. Geva T. MRI is the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):190–7.
  73. Bhawe NM, Patel AR, Weinert L, Yamat M, Freed BH, Mor-Avi V, et al. Three-dimensional modeling of the right ventricle from two-dimensional transthoracic echocardiographic images: Utility of knowledge-based reconstruction in pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2013;26(8):860–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2013.05.007>
  74. Leibundgut G, Rohner A, Grize L, Bernheim A, Kessel-Schaefer A, Bremerich J, et al. Dynamic Assessment of Right Ventricular Volumes and Function by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography: A Comparison Study With Magnetic Resonance Imaging in 100 Adult Patients. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2010;23(2): 116–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2009.11.016>
  75. Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Hear J* [Internet]. 2007;28:1250–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl477>
  76. Peacock AJ, Crawley S, McLure L, Blyth K, Vizza CD, Poscia R, et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy the EURO-MR study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):107–14.
  77. Baggen VJM, Leiner T, Post MC, van Dijk AP, Roos-Hesselink JW, Boersma E, et al. Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic

- review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2016;(26):3771–80.
78. Van Wolferen SA, Van De Veerdonk MC, Mauritz GJ, Jacobs W, Marcus JT, Marques KMJ, et al. Clinically significant change in stroke volume in pulmonary hypertension. *Chest* [Internet]. 2011;139(5):1003–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-1066>
  79. Kindberg K, Haraldsson H, Sigfridsson A, Engvall J, Ingels NB, Ebbers T, et al. Myocardial strains from 3D displacement encoded magnetic resonance imaging. *BMC Med Imaging*. 2012;12.
  80. Paz, R.; Mohiaddin, RH.; Longmore D. Magnetic resonance assessment of the pulmonary arterial trunk anatomy, flow, pulsatility and distensibility. *Eur Heart J* [Internet]. 1993 Nov 1;14(11):1524–30. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.11.1524>
  81. Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, Ludwig DR, Onishi T, Schelbert EB, et al. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: Comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;
  82. Monti LRE. PM. Circumferential myocardial shortening in the normal human left ventricle. Assessment by magnetic resonance imaging using spatial modulation of magnetization. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008; 67–74.
  83. Monti L, Renifilo E, Profili M, Balzarini L. Regional assessment of left ventricular torsion by CMR tagging. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2008;5:1–5. Available from: <http://www.jcmr-online.com/content/10/1/24>
  84. Shehata M, Cheng S, Osman N, Bluemke D, Lima J. Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11(1):1–12.
  85. Goffinet C, Chenot F, Robert A, Pouleur AC, Le Polain De Waroux JB, Vancrayenest D, et al. Assessment of subendocardial vs. subepicardial left ventricular rotation and twist using two-dimensional speckle tracking echocardiography: Comparison with tagged cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2009;30(5):608–17.
  86. Osman NF, Kerwin WS, McVeigh ER, Prince JL. Cardiac motion tracking using CINE harmonic phase (HARP) magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 1999;42(6):1048–60.
  87. Osman NF, Sampath S, Atalar E, Prince JL. Imaging longitudinal cardiac strain on short-axis images using strain-encoded MRI. *Magn Reson Med*. 2001;46(2):324–34.

88. Kim D. Myocardial tissue tracking with two-dimensional cine displacement-encoded MR imaging: development and initial evaluation. *Radiology*. 2004;230(3):862.
89. Anthony H. Aletras, Shujun Ding, Robert S. Balaban and HW. DENSE: Displacement Encoding with Stimulated Echoes in Cardiac Functional MRI. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 1999;137(1):247–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
90. Vigneault DM, Te Riele ASJM, James CA, Zimmerman SL, Selwaness M, Murray B, et al. Right ventricular strain by MR quantitatively identifies regional dysfunction in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(5):1132–9.
91. Shehata ML, Harouni AA, Skrok J, Boyce D, Lechtzin N, Mathai SC, et al. Regional and global Biventricular Function in Pulmonary arterial hypertension: A Cardiac MR Imaging Study. *Radiology*. 2013;266(1).
92. Eduarda M, De Siqueira M, Pozo E, Fernandes VR, Sengupta PP, Modesto K, et al. Characterization and clinical significance of right ventricular mechanics in pulmonary hypertension evaluated with cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:39.
93. Mauritz GJ, Kind T, Marcus JT, Bogaard HJ, Van De Veerdonk M, Postmus PE, et al. Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest* [Internet]. 2012;141(4):935–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-3277>
94. Yamada Y, Okuda S, Kataoka M, Tanimoto A, Tamura Y, Abe T, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging for idiopathic pulmonary arterial hypertension before initiating intravenous prostacyclin therapy. *Circ J*. 2012;76(7):1737–43.
95. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, Nocioni M, Mezzapesa M, Francone M, et al. Right ventricular remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Adaptive versus maladaptive morphology. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2015;34(3):395–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.11.002>
96. Simpson CE, Damico RL, Kolb TM, Mathai SC, Khair RM, Sato T, et al. Ventricular mass as a prognostic imaging biomarker in incident pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 Apr; 53(4). Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.02067-2018>
97. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pul-

- monary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(11):1292–7.
98. Van Wolferen SA, Boonstra A, Marcus JT, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Postmus PE, et al. Right ventricular reverse remodelling after sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2006;92(12):1860–1.
  99. Marcus, J. Tim ; Vonk Noordegraaf A. Impaired Left Ventricular Filling Due to Right Ventricular Pressure Overload in Primary Pulmonary Hypertension. 2001;119(6):1761–5.
  100. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008;51(7):750–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.041>
  101. Roeleveld R, Marcus J, Faes T, Gan CT, Boonstra A, Postmus P, et al. Interventricular Septal Configuration at MR Imaging and Pulmonary Arterial Pressure in Pulmonary Hypertension1. *Radiology*. 2005 Mar 1;234:710–7.
  102. Dohi K, Ichikawa K, Sugiura E, Takamura T, Onishi K, Yamada N, et al. Right and Left Ventricular Function, Dyssynchrony, and Interdependence in Patients with Acute and Chronic Pulmonary Artery Hypertension. *J Card Fail* [Internet]. 2012;18(10):S131. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.08.055>
  103. Hardegree EL, Sachdev A, Fenstad ER, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD. Impaired left ventricular mechanics in pulmonary arterial hypertension: identification of a cohort at high risk. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2013;6(4):748–55. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000098>
  104. Lindholm A, Hesselstrand R, Rådegran G, Arheden H, Ostfeld E. Decreased biventricular longitudinal strain in patients with systemic sclerosis is mainly caused by pulmonary hypertension and not by systemic sclerosis per se. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2019;39(3): 215–25.
  105. Kanako Kishiki, Amita Singh, Akhil Narang, Mardi Gomberg-Maitland, Neha Goyal KA. Impact of Severe Pulmonary Arterial Hypertension on the Left Heart and Prognostic Implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(9):1128–37.
  106. Kallianos K, Brooks GC, Mukai K, Seguro de Carvalho F, Liu J, Naeger DM, et al. Cardiac Magnetic Resonance Evaluation of Left Ventricular Myocardial Strain in Pulmonary Hypertension. *Acad Radiol* [Internet].

- 2018;25(1):129–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1076633217303331>
107. Dellegrottaglie S, Sanz J, Poon M, Viles-Gonzalez J, Sulica R, Goyenechea M, et al. Pulmonary Hypertension: Accuracy of Detection with Left Ventricular Septal-to-Free Wall Curvature Ratio Measured at Cardiac MRI. *Radiology*. 2007 Apr 1;243:63–9.
  108. Mouratoglou SA, Kallifatidis A, Pitsiou G, Grosomanidis V, Kamperidis V, Chalikias G, et al. Duration of interventricular septal shift toward the left ventricle is associated with poor clinical outcome in precapillary pulmonary hypertension: A cardiac magnetic resonance study. *Hell J Cardiol* [Internet]. 2018;S1109-9666(18): 30367–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.10.007>
  109. Saba TS, Foster J, Cockburn M, Cowan M, Peacock AJ. Ventricular mass index using magnetic resonance imaging accurately estimates pulmonary artery pressure. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1519–24.
  110. Ohno Y, Hatabu H, Murase K, Higashino T, Nogami M, Yoshikawa T, et al. Primary pulmonary hypertension: 3D dynamic perfusion MRI for quantitative analysis of regional pulmonary perfusion. *Am J Roentgenol*. 2007;188(1):48–56.
  111. Johns CS, Swift AJ, Rajaram S, Hughes PJC, Capener DJ, Kiely DG, et al. Lung perfusion: MRI vs. SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(6):1693–7.
  112. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, Prat-González S, Garcia MJ, Fuster V, et al. Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness in Pulmonary Hypertension With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(3):286–95.
  113. Sanz J, Kuschnir P, Rius T, Salguero R, Sulica R, Einstein AJ, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Noninvasive Detection with Phase-Contrast MR Imaging. *Radiology* [Internet]. 2007 Apr 1;243(1):70–9. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2431060477>
  114. Greenfield JC, Griggs DM. Relation between pressure and diameter in main pulmonary artery of man. *J Appl Physiol* [Internet]. 1963 May 1;18(3):557–9. Available from: <https://doi.org/10.1152/jappl.1963.18.3.557>
  115. Zuckerman BD, Orton EC, Stenmark KR, Trapp JA, Murphy JR, Coffeen PR, et al. Alteration of the pulsatile load in the high-altitude calf model of pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* [Internet]. 1991 Feb 1;70(2):859–68. Available from: <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.70.2.859>

116. Hayashi, K.; Handa, H.; Nagasawa S. Stiffness and elastic behaviour of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech* [Internet]. 1980 Nov 1 [cited 2020 Jan 30];990–9. Available from: [https:// www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002870389902354?via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002870389902354?via%3Dihub)
117. Kang, Ki Woon; Chang, Hyuk-Jae; Kim, Young-Jin; Choi, Byoung-Wook; Lee Hye Sun; Yang Woo-In, Shim, Chi-Young; Chung N. Cardiac Magnetic Resonance Imaging-Derived Pulmonary Artery Distensibility Index Correlates With Pulmonary Artery Stiffness and Predicts Functional Capacity in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J*. 2011;75:2244–51.
118. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot C, et al. Pulmonary Artery Relative Area Change Detects Mild Elevations in Pulmonary Vascular Resistance and Predicts Adverse Outcome in Pulmonary Hypertension. *Invest Radiol* [Internet]. 2012;47(10). Available from: [https://journals.lww.com/investigativeradiology/Fulltext/2012/10000/Pulmonary\\_Artery\\_Relative\\_Area\\_Change\\_Detects\\_Mild.5.aspx](https://journals.lww.com/investigativeradiology/Fulltext/2012/10000/Pulmonary_Artery_Relative_Area_Change_Detects_Mild.5.aspx)
119. Bhairav B. Mehta, Xiao Chen, Kenneth C. Bilchick, Michael Salerno and FHE. Accelerated and Navigator-Gated Look-Locker Imaging for Cardiac T1 Estimation (ANGIE): Development and Application to T1 Mapping of the Right Ventricle. *Magn Reson Med*. 2015;73(1):150–60.
120. Roller FC, Wiedenroth C, Breithecker A, Liebetau C, Mayer E, Schneider C, et al. Native T1 mapping and extracellular volume fraction measurement for assessment of right ventricular insertion point and septal fibrosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2017;27(5):1980–91.
121. Pezzuto B, Badagliacca R, Poscia R, Ghio S, D’Alto M, Vitulo P, et al. Circulating biomarkers in pulmonary arterial hypertension: Update and future direction. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2015;34(3):282–305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.12.005>
122. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000; 102(8):865–70.
123. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzapfel M, Giehl W, Vogeser M, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):360–5.

124. Nagaya N, Ando M, Oya H, Ohkita Y, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(1): 180–4.
125. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;
126. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(5):764–70.
127. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation.* 2010;122(2):164–72.
128. Issues S, Test MW, Equipment R, Preparation P. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. 2002;166:111–7.
129. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1250–7.
130. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(2):236–43.
131. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2014;23(134):476–87.
132. Tello K, Dalmer A, Axmann J, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circ Heart Fail.* 2019;12(1):e005512.
133. Van De Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):2511–9.
134. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018; 11(2P1):196–205.
135. Bradlow WM, Assomull R, Kilner PJ, Gibbs JS, Sheppard MN, Mohiaddin RH. Understanding late gadolinium enhancement in



- pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2010;3:501–3. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.919779>
136. Freed BH, Gomberg-Maitland M, Chandra S, Mor-Avi V, Rich S, Archer SL, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2012;14(1):11. Available from: <http://www.jcmr-online.com/content/14/1/11>
  137. Blyth KG, Groenning BA, Martin TN, Foster JE, Mark PB, Dargie HJ, et al. Contrast enhanced-cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2005;26(19):1993–9.
  138. McCann GP, Gan CT, Beek AM, Niessen HWM, Noordegraaf AV, Van Rossum AC. Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *Am J Roentgenol*. 2007;188(2):349–55.
  139. Sanz J, Dellegrottaglie S, Kariisa M, Sulica R, Poon M, O'Donnell T, et al. Prevalence and Correlates of Septal Delayed Contrast Enhancement in Patients With Pulmonary Hypertension†. *Am J Cardiol*. 2007 Aug 1;100:731–5.
  140. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a. *Eur Respir J*. 2012;39(4):945–55.
  141. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40(3):596–603.
  142. Thenappan T, Glassner C, Gomberg-Maitland M. Validation of the pulmonary hypertension connection equation for survival prediction in pulmonary arterial hypertension. *Chest* [Internet]. 2012;141(3):642–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0969>
  143. Skride A, Sablinskis K, Lejnicks A, Rudzitis A, Lang I. Characteristics and survival data from Latvian pulmonary hypertension registry: comparison of prospective pulmonary hypertension registries in Europe. *Pulm Circ*. 2018;8(3):1–9.
  144. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):487–92.

145. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2015 Oct 1;46(4):903 LP – 975. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/46/4/-903.abstract>

## PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

### **Straipsniai, kuriuose skelbiami svarbiausi disertacijos tyrimo rezultatai mokslo leidiniuose, susiję su disertacijos tema:**

1. **Lina Padervinskienė**, Aušra Krivickienė, Deimantė Hoppenot, Skaidrius Miliauskas, Algidas Basevičius, Irena Nedzelskienė, Antanas Jankauskas, Paulius Šimkus and Eglė Ereminienė. Prognostic value of left ventricular function and mechanics in pulmonary hypertension: a pilot cardiovascular magnetic resonance feature tracking study. *Medicina* 2019, 55(3), 73. [Citav.rod.:1,467, kvartilis: Q3].
2. **Lina Padervinskienė**, Deimantė Hoppenot, Aušra Krivickienė, Birutė Gumauskienė, Irena Nedzelskienė, Paulius Šimkus, Skaidrius Miliauskas, Antanas Jankauskas, Algidas Basevičius, and Eglė Ereminienė. Identification of Cardiac MRI and Bio-Marker Thresholds for One-Year Survival in Prie-capillary Pulmonary Hypertension: Prospective Study. *Medicina* 2020, 56(4), 167. [Citav.rod.:1,467, kvartilis: Q3].

### **Konferencijų sąrašas, kuriose skelbiami svarbiausi disertacijos tyrimo rezultatai:**

1. Galnaitienė Grytė, Krivickienė Aušra, **Padervinskienė Lina**, Šimkus Paulius, Miliauskas Skaidrius, Bernatavičius Tomas, Ereminienė Eglė. Evaluation of right heart geometry and function in PH patients: correlation between echocardiographic and CMR data. 2018. ISBN 97860 99575063. p.148.
2. **Žodinis pranešimas. Padervinskienė Lina**. Pulmonary hypertension radiological examination prospects, importance and challenges. 7<sup>th</sup> Baltic congress of radiology - BCR: 2018, Kaunas, Lithuania: online abstract book. ISBN 9786099575063. p. 57-58.
3. Šimkus Paulius, **Padervinskienė Lina**, Krivickienė Aušra, Miliauskas Skaidrius, Hoppenot Deimante, Basevičius Algidas, Jankauskas Antanas, Ereminiene Egle. Impaired left ventricular myocardial mechanics in precapillary pulmonary hypertension patients with preserved LV function: CMR feature tracking study. 7<sup>th</sup> Baltic congress of radiology - BCR: 4-6 October, 2018, Kaunas, Lithuania: online abstract book. ISBN 9786099575063. p. 155-156.
4. **Padervinskienė Lina**, Miliauskas Skaidrius, Hoppenot Deimante, Jankauskas Antanas, Krivickienė Aušra, Gumauskienė Birutė, Galnaitienė Grytė, Šimkus Paulius, Ereminiene Egle. Changes of left ventricle systolic function and mechanics in precapillary pulmonary hypertension: CMR feature tracking study. *Medicina*: Abstract from 26th Nordic-Baltic

Congress of Cardiology, Vilnius, Lithuania. ISSN 1648-9233. 2017, vol. 53, suppl.1, p.99, no abstr.84.

5. **Padervinskiene Lina**, Galnaitiene Grytė , Šimkus Paulius, Miliauskas Skaidrius, Hoppenot Deimantė, Jankauskas Antanas, Zaveckienė Jurgita, Basevicius Algidas, Krivickienė Aušra, Ereminiene Eglė. Evaluation of right ventricular volumes and function using cardiovascular magnetic resonance feature tracking in pulmonary hypertension. EuroCMR 2017 Meeting Abstracts 25-27 May 2017, Prague, Czech Republic. Abstract. ISSN2047-2404 European heart Journal Cardiovascular Imaging: 2017, vol.18, suppl.2, p.ii65, no.108
6. **Padervinskiene Lina**, Galnaitiene Grytė , Šimkus Paulius, Miliauskas Skaidrius, Hoppenot Deimantė, Jankauskas Antanas, Zaveckienė Jurgita, Basevicius Algidas, Krivickienė Aušra, Ereminiene Eglė. Cardiac magnetic resonance feature tracking derived right ventricle strain parameters relation to right ventricle ejection fraction in pulmonary hypertension. . EuroCMR 2017 Meeting Abstracts 25-27 May 2017, Prague, Czech Republic. Abstract. ISSN2047-2404 European heart Journal Cardiovascular Imaging: 2017, vol.18, suppl.2, p ii81-ii82, no.137
7. Galnaitienė Grytė, **Padervinskienė Lina**. Plaučių arterijų dydžio ir standumo vertinimas širdies magnetinio rezonanso tomografijos metu. Kardiologijos praktikaL Kauno krašto kardiologų draugijos konferencija „Neinvazinė širdies ir kraujagyslių ligų diagnostika: šiuolaikinis multidisciplininis požiūris.Kaunas. ISSN 1648-8105. 2016, Nr.1, p.7-10.
8. **Padervinskienė Lina**, Galnaitienė Grytė, Miliauskas Skaidrius, Basevicius Algidas, Ereminiene Eglė. Pulmonary arteries diameters measured by CMR can predict vascular elasticity in patients with pulmonary hypertension. 1st Baltic pulmonary hypertension conference: abstract. Riga, Latvija. 2016, p. 4-4.
9. Šimkus Paulius, **Padervinskienė Lina**. Plautinė hipertenzija sergančiųjų pacientų širdies magnetinio rezonanso tyrimo metu vertinamo vėlyvojo gadolinio kaupimo svarba. Kardiologijos praktika: Kauno krašto kardiologų draugijos konferencija „Neinvazinė širdies ir kraujagyslių ligų diagnostika: šiuolaikinis multidisciplininis požiūris. Kaunas. ISSN 1648-8105. 2016, Nr.1, p. 11-12.

Article

# Prognostic Value of Left Ventricular Function and Mechanics in Pulmonary Hypertension: A Pilot Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking Study

Lina Padervinskienė<sup>1,\*</sup>, Aušra Krivickienė<sup>2</sup>, Deimantė Hoppenot<sup>3</sup>, Skaidrius Miliauskas<sup>3</sup>, Algidas Basevičius<sup>1</sup>, Irena Nedzelskienė<sup>4</sup>, Antanas Jankauskas<sup>1</sup>, Paulius Šimkus<sup>1</sup> and Eglė Ereminienė<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, LT 44307 Kaunas, Lithuania; algidas.basevicius@kaunoklinikos.lt (A.B.); jankauskas.antonas@gmail.com (A.J.); pauliusimkus@gmail.com (P.Š.)

<sup>2</sup> Department of Cardiology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, LT 44307 Kaunas, Lithuania; krivickiene.ausra@gmail.com (A.K.); eglere@yaho.com (E.E.)

<sup>3</sup> Department of Pulmonology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, LT 44307 Kaunas, Lithuania; deimante.hoppenot@ismuni.lt (D.H.); skaidrius.miliauskas@kaunoklinikos.lt (S.M.)

<sup>4</sup> Department of Dental and Oral Diseases, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, LT 44307 Kaunas, Lithuania; irena.nedzelskiene@ismuni.lt

\* Correspondence: lina.padervinskiene@ismuni.lt; Tel.: +370-37-787306

Received: 28 November 2018; Accepted: 14 March 2019; Published: 20 March 2019



**Abstract:** *Background and objective:* Cardiovascular magnetic resonance (CMR) - based feature tracking (FT) can detect left ventricular (LV) strain abnormalities in pulmonary hypertension (PH) patients, but little is known about the prognostic value of LV function and mechanics in PH patients. The aim of this study was to evaluate LV systolic function by conventional CMR and LV global strains by CMR-based FT analysis in precapillary PH patients, thereby defining the prognostic value of LV function and mechanics. *Methods:* We prospectively enrolled 43 patients with precapillary PH (mean pulmonary artery pressure (mPAP)  $55.91 \pm 15.87$  mmHg, pulmonary arterial wedge pressure (PAWP)  $\leq 15$  mmHg) referred to CMR for PH evaluation. Using FT software, the LV global longitudinal strain (GLS) and global circumferential strain (GCS), also right ventricular (RV) GLS were analyzed. *Results:* Patients were classified into two groups according to survival (survival/non-survival). LV GLS was significantly reduced in the non-survival group ( $-12.4\%$  [ $-19.0$ – $-7.8$ ]) vs.  $-18.4\%$  [ $-22.5$ – $-15.5$ ],  $p = 0.009$ ). By ROC curve analysis, LV GLS  $> -14.2\%$  (CI: 3.229 to 37.301,  $p < 0.001$ ) was found to be robust predictor of mortality in PH patients. Univariable analysis using the Cox model showed that severely reduced LV GLS  $> -14.2\%$ , with good sensitivity (77.8%) and high specificity (93.5%) indicated an increase of the risk of death by 11-fold. LV GLS significantly correlated in PH patients with RV ESVI ( $r = 0.322$ ,  $p = 0.035$ ), RV EF ( $r = 0.444$ ,  $p < 0.003$ ). *Conclusions:* LV systolic function and LV global longitudinal strain measurements using CMR-FT correlates with RV dysfunction and is associated with poor clinical outcomes in precapillary PH patients.

**Keywords:** pulmonary hypertension; left ventricular; feature tracking; cardiovascular magnetic resonance

## 1. Introduction

Pulmonary hypertension (PH) is defined as an increase in mean pulmonary artery pressure (mPAP) >25 mmHg evaluated by right heart catheterisation (RHC) [1]. Over time, increased pulmonary artery pressure eventually causes vascular remodeling and right ventricular (RV) dysfunction.

The RV and left ventricular (LV) interact, sharing a common pericardial sac and interventricular septum. Frequently, RV dysfunction reflects clinical PH worsening. The prognostic value of RV mass, volume and function in PAH was shown in several studies [2–5]. Moreover, there are some data supporting the theory that RV derangement also may influence LV function and mechanics [6,7]. Previous studies showed that LV diastolic filling and systolic function may be affected by direct interventricular septum interaction [6–10]. This leads not only to RV impairment, but also to LV dysfunction [11].

LV structure and functional impairment may be evaluated using non-invasive technologies, such as echocardiography or cardiovascular magnetic resonance (CMR). In the last few decades, additional technologies have appeared, so the evaluation of the heart has expanded from being structural/functional to mechanical in nature. Echocardiographic speckle tracking, the first modality used for tissue tracking in cardiac imaging [12], revealed that not only volumetric, but also mechanical evaluation of the ventricles can be performed in patients with cardiovascular and pulmonary pathology [13–18], and may be useful in taking different clinical decisions. Since echocardiography images have a lower signal-to-noise ratio than CMR and are highly dependent on the image quality (operator dependence, patient body habitus (echo window)) [19], feature tracking (FT) has become a more attractive technology for the evaluation of myocardial deformation. Myocardial strain has been shown to be more sensitive than EF in detecting subclinical ventricular contractile dysfunction [20].

The relatively new FT technique has been used in different pathologies to evaluate ventricular mechanics, and its prognostic value has been assessed [21–23]. FT can detect LV strain abnormalities in PH patients [15], but little is known about prognostic value of LV function and mechanics metrics in PH patients. Therefore, the aim of this study was to evaluate the LV systolic function by conventional CMR and LV global strains by FT analysis in PH patients and to define the prognostic value of these parameters.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Patients Selection and Testing

This study consisted of 55 prospectively included patients with confirmed precapillary PH on right heart catheterisation (mean pulmonary artery pressure (mPAP)  $55.91 \pm 15.87$  mmHg, pulmonary arterial wedge pressure  $\leq 15$  mmHg) from November 2012 to October 2017 in the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a prior approval by the Regional Biomedical Research Ethics Committee of the Lithuanian University of Health Sciences (ID No. BE-2-23, approved on 5th of June 2015). Also, the study was registered in Protocol Registration and Results System (ClinicalTrials.gov ID no. NCT03377673). Informed consent was obtained from each patient. At the time of evaluation, all patients were receiving standard precapillary PH therapy. All patients underwent CMR imaging scans. Twelve patients were excluded from the analysis for the following reasons: documented coronary and valvular heart disease (3 patients), underlying cardiomyopathy (1 patient), shortness of breath (3 patients), low-quality studies due to arrhythmia (3 patients), claustrophobia (2 patients). During the study, referring physicians were informed about CMR findings, so these findings influenced clinical decisions. The mean interval between CMR and RHC was  $15.6 \pm 12.7$  days. FT analysis of LV and RV strains was performed.

The following clinical characteristics of the patients were analyzed at the time of initial evaluation: age, sex, body surface area (calculated from height and weight), New York Heart Association functional

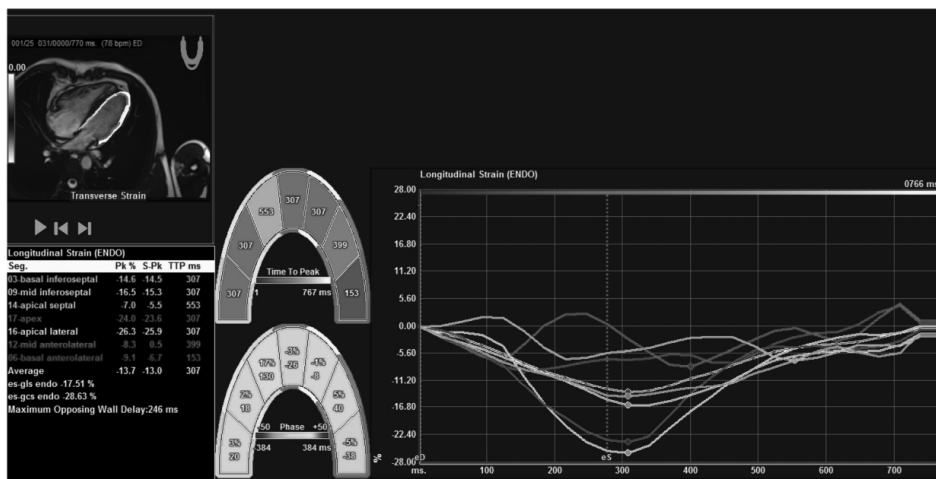
classification (NYHA), six minutes walking test (6MWT), mPAP and B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) level.

### 2.2. CMR Measurements

CMR was performed using a 1.5T whole-body system (Siemens Aera, Siemens Medical Solutions; Erlangen, Germany). End-diastole and end-systole of the ventricles were defined as maximum and minimum volumes on balanced steady-state free precession (bSSFP) sequences. End-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV) and ejection fraction (EF) of the ventricles were calculated in standard cine images using MR analysis software system (syngo.via; Siemens Healthcare). Indices of the ventricle’s volumes (end-diastolic volume index (EDVI) and end-systolic volume index (ESVI)) were calculated based on body surface area. Also, the right ventricular mass index (RVMI) was measured and late gadolinium enhancement (LGE) assessed.

### 2.3. FT Analysis

CMR images were analysed by two experienced radiologists using a commercial FT software package (Medis Suite QStrain 2.0; Medis Medical Imaging Systems bv, Leiden, The Netherlands). Endocardial borders of the ventricles in end-diastole and end-systole were marked semi-automatically throughout the cardiac cycle on standard CMR balanced steady-state free precession (bSSFP) sequences. The contours were checked and manually adjusted if needed. LV global longitudinal strain (GLS) was calculated by averaging the strain curves of two-chamber, three-chamber and four-chamber long-axis views (Figure 1). LV global circumferential strain (GCS) was calculated by averaging the strain curves of basal, mid and apical segments obtained from the short-axis views. RV regional (septal and free wall) longitudinal strains and GLS was calculated in the cardiac four-chamber long-axis view.



**Figure 1.** Measurement window of feature tracking software of patient with precapillary PH from four chamber long axis view. Middle figures show graphical display of 7 segments: three septal, three lateral and apical segments. Right panel depicts the corresponding longitudinal strain values. Left black box shows peak values and time to peak for corresponding segments.

### 2.4. Data Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 22.0 package (SPSS, Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation (SD), skewed variables as median (interquartile range). Intra- and interobserver variabilities for strain values were assessed by repeated analysis of 10

randomly selected patients. A Chi square ( $\chi^2$ ) test was used for qualitative parameters. For continuous variables, differences between two groups were compared using non-parametric Mann-Whitney U test. The relationship between variables was assessed using the Spearman correlation coefficient. In order to assess minimally false negative and minimally false positive results with greatest accuracy, the method of ROC (Receiver Operating Characteristics) curve was used. Survival curves were established by the Kaplan-Meier estimation method. Cox regression analysis was used to identify independent predictor of outcomes. Two-tailed probability values at  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

### 3. Results

Forty-three PH patients were enrolled in the analysis during the period between November 2012 to October 2017. Patients were divided into two groups according to the survival (survival/non-survival). During the mean follow-up period ( $30.7 \pm 19.9$  months) 12 patients died, due to: cardiovascular pathology (5 patients), arrhythmia (2 patients), infections (5 patients) (primary endpoint of the study—non-survival group). Distribution of age, gender, etiology and NYHA functional class, mean pulmonary artery pressure and six-minute walk test did not differ between survival and non-survival patient group (Table 1). B-type natriuretic peptide level was significantly higher in non-survival group. All PH patients were undergoing treatment with the specific therapy available in our country for PAH (i.e., endothelin antagonist, PDE 5 inhibitors, prostacyclin analogues) at the time of the study (69% monotherapy, 31% combination therapy). The specific therapy did not differ between survival and non-survival groups ( $p = 0.328$ ).

**Table 1.** Clinical characteristics of the PH patients.

Parameter	Non-Survival Group (n = 12)	Survival Group (n = 31)	p Value
Age (years)	56.0 [43.8–70.8]	55.0 [44.0–70.0]	0.840
Women/men (n (%))	7 (25)/5 (33.3)	21 (75)/10 (66.7)	0.561 *
IPAH (n (%))	3 (25)	10 (32.3)	0.643 *
PHSc (n (%))	3 (25)	5 (16.1)	0.505 *
Eisenmenger syndrome (n (%))	4 (33.3)	9 (29.0)	0.784 *
CTEPH (n (%))	2 (16.7)	7 (22.6)	0.672 *
NYHA class 2/3/4 (n (%))	3 (25)/6 (50)/3 (25)	6 (19.4)/20 (64.5)/5 (16.1)	0.708 **
mPAP (mmHg)	56.5 [41.75–64.75]	54.0 [44.0–72.0]	0.753
6MWT (m)	270 [160.0–406.0]	313.5 [250.0–380.75]	0.488
NT-pro BNP (ng/mL)	2588.0 [1215.5–5521.0]	763.0 [238.0–2156.0]	0.022

Values are median [interquartile range] or n (%). NYHA—New York Heart Association functional class; 6MWT—six minutes walking test; NT pro BNP—brain natriuretic peptide; mPAP—mean pulmonary artery pressure. p value by Mann-Whitney U test \* or Chi-square test \*\*. NYHA  $p = 0.708$ ,  $\chi^2 = 0.799$ ,  $df = 2$ .

Patient CMR and FT measurements data are summarised in Table 2. CMR FT parameters demonstrated low intra- and inter-observer variability indicated by the intraclass correlation coefficient: 0.97/0.86 for RV-GLS, 0.96/0.95; 0.98/0.92 for LV-GLS and LV-GCS, respectively ( $p < 0.05$ ).

RVEF had a tendency to be lower (37.5% [18.8–41.8] vs. 42.0% [32.0–47.0],  $p = 0.088$ ) and the indices of RVESVI and RVEDVI had a tendency to be higher (63.5 mL/m<sup>2</sup> [45.8–91.3] vs. 48.0 mL/m<sup>2</sup> [37.0–60.0],  $p = 0.06$  and 87.0 mL/m<sup>2</sup> [76.0–112.25] vs. 82.0 mL/m<sup>2</sup> [68.0–101.0],  $p = 0.24$ , respectively) in non-survival patients group, but these differences did not reach statistical significance. RVMI did not differ between survival and non-survival patient groups. Specific LGE pattern (ventricles insertion points with/without spread into interventricular septum) was found in both PH patient groups. The frequency of LGE did not differ between the survival and non-survival groups.

Indices of left ventricular volumes were within normal limits in all study PH patients. However, LVEF was significantly lower in non-survival group.



**Table 2.** Parameters of left and right ventricular function (CMR) and mechanics (FT) between the PH groups.

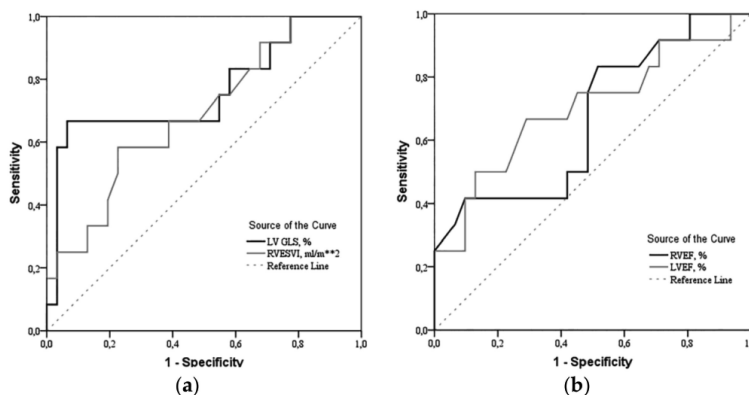
Parameter	Non-Survival Group (n = 12)	Survival Group (n = 31)	p Value
RV EDVI (mL/m <sup>2</sup> )	87.0 [76.0–112.3]	82.0 [68.0–101.0]	0.243
RV ESVI (mL/m <sup>2</sup> )	63.5 [45.8–91.3]	48.0 [37.0–60.0]	0.060
RV EF (%)	37.5 [18.8–41.8]	42.0 [32.0–47.0]	0.088
LV EDVI (mL/m <sup>2</sup> )	60.5 [48.0–84.5]	62.0 [53.0–83.0]	0.862
LV ESVI (mL/m <sup>2</sup> )	30.0 [20.75–45.25]	29.0 [18.0–38.0]	0.621
LV EF (%)	48.0 [38.8–60.5]	60.0 [50.0–66.0]	0.042
RV Free Wall LS (%)	−16.4 [−21.4(−11.3)]	−18.1 [−22.9(−13.8)]	0.243
RV Septum LS (%)	−9.95 [−13.85(−6.3)]	−12.0 [−14.3(−6.9)]	0.621
RV GLS (%)	−12.9 [−17.2(−9.5)]	−14.1 [−16.9(−11.0)]	0.399
LV GLS (%)	−12.4 [−19.0(−7.8)]	−18.4 [−22.5(−15.5)]	0.009
LV GCS (%)	−28.5 [−34.2(−23.5)]	−32.0 [−36.8(−28.2)]	0.221

Values are median [interquartile range]. RV—right ventricular; EDVI—end diastolic volume index; ESVI—end systolic volume index; EF—ejection fraction; LV—left ventricular; LS—longitudinal strain; GLS—global LS; GCS—global circumferential strain; p value by Mann-Whitney test.

The LV GLS was significantly reduced in non-survival PH patients (−12.4% [−19.0(−7.8)] vs. −18.4% [−22.5(−15.5)], *p* = 0.009). Although the LV GCS was reduced in non-survival group, the difference was not statistically significant (−28.5% [−34.2(−23.5)] vs. −32.0% [−36.8(−28.2)], *p* = 0.22). The measurements of RV GLS did not differ between groups.

An increase of distance, measured during Cox regression analysis test, by 1, reduces LV GLS, increases RVESVI and decreases RV and LV EF Hazard Ratio (HR) for non-survival.

The results of the ROC curve analysis for the determinants (LV GLS, RVESVI, RVEF and LVEF) are shown in Figure 2.

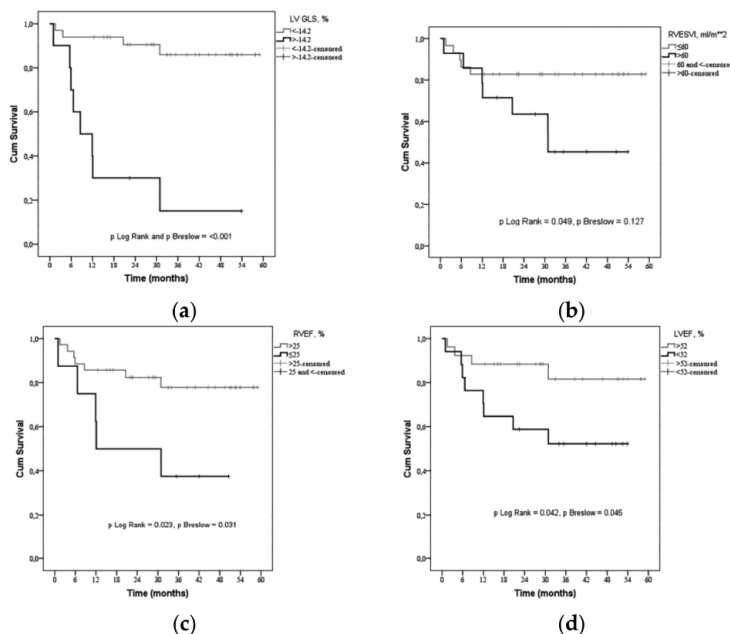


**Figure 2.** Receiver Operating Characteristics (ROC) curves of (a) LV GLS and RV ESVI, (b) RVEF and LVEF. LV GLS > −14.2% (CI: 3.229 to 37.301, *p* < 0.001), RVESVI > 60 mL/m<sup>2</sup> (CI: 0.949 to 9.433, *p* = 0.025), RVEF < 25.5% (CI: 1.109 to 11.053, *p* = 0.016) and LVEF < 52% (CI: 0.977 to 10.809, *p* = 0.024) were found to be robust predictors of mortality in precapillary pulmonary hypertension patients. LV—left ventricle; GLS—global longitudinal strain; RV—right ventricle; ESVI—end-systolic volume index; EF—ejection fraction.

The LV GLS significantly correlated with poor outcome variables RVESVI (*r* = 0.322, *p* = 0.035), RVEF (*r* = −0.441, *p* = 0.003) in PH patients.

Univariable analysis using the Cox model (Figure 3, Tables 3 and 4) showed that severely reduced LV GLS > −14.2%, with good sensitivity (66.7%) and high specificity (93.5%) indicated an increase

of the risk of death; increased RVESVI > 60 mL/m<sup>2</sup>, despite its limited sensitivity (58.3%), but good specificity (77.4%) tends to increase the risk of death; decreased RVEF < 25.5% with sensitivity 41.7% and good specificity (92.3%) increases the risk of death; LVEF < 52% with good sensitivity 66.7% and specificity (71%) tends to increase the risk of death.



**Figure 3.** Kaplan-Meier curve—estimation of the time to death by (a) LV GLS (>−14.2%), (b) RV ESVI (>60 mL/m<sup>2</sup>), (c) RV EF (<25.5%) and (d) LV EF (<52%). Severely reduced LV GLS > −14.2%, increased RV ESVI > 60 mL/m<sup>2</sup>, decreased RV EF < 25.5% and LV EF < 52% indicate a greater risk of death in precapillary pulmonary hypertension. LV—left ventricle; GLS—global longitudinal strain, RV—right ventricle; ESVI—end-systolic volume index, EF—ejection fraction.

**Table 3.** Risk of death based on univariable analysis using ROC test.

Parameter	Area under the ROC Curve, %	Sensitivity/Specificity, %	Survival/Non-Survival Group, n (%)	Non-Survival Group OR [95% CI]
LV GLS > −14.2%	76.1	77.8/93.5	2 (6.5)/8 (66.7)	20.3 [3.237–127.288]
RVESVI > 60 mL/m <sup>2</sup>	68.7	58.3/77.4	7 (22.6)/7 (58.3)	4.8 [1.156–19.925]
RVEF < 25.5%	66.9	41.7/90.3	3 (9.7)/5 (41.7)	6.667 [1.276–34.842]
LVEF < 52%	70.2	66.7/71.0	9 (29.0)/8 (66.7)	4.889 [1.171–20.408]

ROC—Receiver Operating Characteristics; LV—left ventricular; GLS—global longitudinal strain; RV—right ventricular; ESVI—end systolic volume index; EF—ejection fraction; OR—Odds Ratio; CI—Confidence Interval.

**Table 4.** Risk of death based on Cox regression analysis.

Parameter	Coefficient Beta	SE	p Value	HR [95% CI]
LV GLS > −14.2%	2.396	0.624	<0.001	10.974 [3.229–37.301]
RVESVI > 60 mL/m <sup>2</sup>	1.096	0.586	0.061	2.992 [0.949–9.433]
RVEF < 25.5%	1.253	0.587	0.033	3.501 [1.109–11.053]
LVEF < 52%	1.179	0.613	0.055	3.25 [0.977–10.809]

#### 4. Discussion

CMR is the gold standard for the evaluation of ventricular volumes and functional parameters because of good inter-study reproducibility [24,25]. It may also provide useful prognostic information at baseline and follow-up [1]. LV functional and mechanical changes in PH, as well as their impact on prognosis, have not been well studied in the past, and robust understanding of the LV mechanical changes in PH is still lacking. Until now, most research has focused on the right ventricular functional, volumetric and mechanical changes in PH. Baggen VJM et al. in their systematic review and meta-analysis concluded that right ventricular ejection fraction, right ventricular end-diastolic and end-systolic volumes indices, and left ventricular end-diastolic volume index were of prognostic importance [26] in PH patients. The results of our study show that the right ventricular end-systolic volume index is significantly increased in a non-survival group compared to a survival group of patients, and this parameter has prognostic importance as well.

The growing progress of tissue tracking technology allows non-invasive evaluation of the parameters of myocardial deformation and provides a better understanding of the mechanical changes of the ventricles [27]. De Siqueira et al. analyzed clinical significance of right ventricular mechanics in PH using FT method by dividing patients into three groups based on RV ejection fraction (> or <50%) and presence of PH disease. They found that right ventricular circumferential strain correlates with disease severity and also showed that right ventricular circumferential and longitudinal strain rates and longitudinal strain adjusted for clinically meaningful covariates are also independently associated with poor outcomes in PH [28]. Yang et al. analyzed 364 patients with different cardiac pathologies and showed that right ventricular global longitudinal strain was significantly associated with major adverse cardiac events. However, patients with pulmonary hypertension were not included in this study [18]. Although our study did not find a statistically significant difference for right ventricular global and regional longitudinal strain parameters between PH groups, there was a trend for regional longitudinal strain (free wall and septum) and global longitudinal strain to be reduced in non-survival group patients. It is possible that the lack of statistical significance was due to PH patient population, because all patients had severely impaired RVEF (<50%). In addition, it should be noted that all the PH patients of this study presented reduced RV strains compared to normal population.

Impairment of left ventricular global circumferential strain has been previously reported in small group of PH patients compared to controls [15]. We demonstrated that the left ventricular global longitudinal strain was significantly reduced in non-survival PH patients compared to patient which survived (mean follow-up period  $30.67 \pm 17.91$  months). Our study is the first to have shown that the reduction of left ventricular global longitudinal strain based on CMR feature tracking is associated with mortality in patients with precapillary PH. These findings suggest that the LV GLS and LV GCS may be related to PH and may have an important relationship to LV mechanics. The reason why changes of LV GLS have not been previously reported [15] may be related to a small sample size and the heterogeneous PH cohort, where patients with mild cardiac dysfunction were included. Our study cohort is also relatively small; therefore, we included only patients with precapillary PH and with a greater impairment of cardiac function (severely increased RV volumes, severely depressed RV systolic function; mildly depressed LV systolic function in non-survival PH group).

Nahum J. et al. analyzed clinical outcomes in heart failure patients using speckle tracking technology and found that severely reduced LV global longitudinal strain  $>-9\%$  predicted an increase of the risk of cardiac events by 5.1-fold [29]. Buss SJ et al. found that dilated cardiomyopathy patients with reduced LV GLS ( $>-12.5\%$ ), LV GCS ( $>-13.1\%$ ), and LV global radial strain ( $>15.7\%$ ) based on CMR FT analysis had a significantly higher rate of severe cardiac events, and that LV GLS was the most robust predictive factor of cardiac outcomes [22]. Our data demonstrated that parameters of RV impairment (increased ESVI and decreased EF) are associated with reduced LV global longitudinal strain, which was found to be a prognostic factor for PH patient survival. We found that significant reduction of LV GLS  $>-14.2\%$  and LVEF  $<52\%$  are indicators of death risk by 11 and 3.25-fold, respectively. We are in agreement with previous studies regarding the notion that the reduction of

the LV GLS is an important predictor of poor outcomes in PH patients. Based on the results of our study, we suggest that PH patient survival might be strongly associated not only with conventional LV functional parameters, but also with the changes with more specific LV mechanical parameters. Since LVEF is mainly dependent on radial myocardial contraction, it is possible that longitudinal contraction, which can be evaluated by FT, might be even more important to clinical outcomes in PH patients.

### Study Limitations

Although our study revealed new scientific data about LV mechanical changes in PH patient outcomes, this study also has some limitations. The heterogeneity of our study population (PH course, active shunts) may limit ability to detect myocardial deformation changes, but since precapillary PH is a rare disease, it is difficult to avoid this limitation. Not all of the initially recruited precapillary PH patients could be included into the analysis, because of documented coronary and valvular heart disease, underlying cardiomyopathy, severe shortness of breath, arrhythmias or claustrophobia. Inclusion of CTEPH patients into analysis (because of different therapeutic approach) might affect the prognostic data. We were unable to analyze RV regional and global CS because of feature tracking software limitations. And finally, the sample size of study subjects could be too small to find more subtle differences between subject groups.

### 5. Conclusions

Increase in right ventricular volumes, as well as decrease in right ventricular ejection fraction, influence deterioration of left ventricular mechanics and systolic function in precapillary pulmonary hypertension. Left ventricular systolic function and left ventricular global longitudinal strain measurements using CMR-FT correlate with right ventricular dysfunction, and are associated with poor clinical outcomes in precapillary pulmonary hypertension patients.

**Author Contributions:** Conceptualization, L.P., D.H., S.M. and E.E.; methodology, L.P., A.K., D.H., S.M. and E.E.; formal analysis, L.P. and I.N.; investigation, E.E.; resources, A.B.; data curation, L.P. and P.Š.; writing—original draft preparation, L.P.; writing—review and editing, A.K., D.H. and E.E.; supervision, S.M., A.B., A.J. and E.E.; project administration, L.P. and E.E.

**Funding:** This work was not supported by any grant or funding.

**Acknowledgments:** We are thankful to Susan Hopkins from Division of Physiology, University of California, San Diego for the help with the English language editing and appreciate all the consultation while preparing this manuscript.

**Conflicts of Interest:** The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

### References

1. Galié, N.; Humbert, M.; Vachiéry, J.-L.; Gibbs, S.; Lang, I.; Torbicki, A.; Simonneau, G.; Peacock, A.; Noordegraaf, A.V.; Beghetti, M.; et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* **2015**, *46*, 903–975. [CrossRef]
2. Swift, A.J.; Rajaram, S.; Campbell, M.J.; Hurdman, J.; Thomas, S.; Capener, D.; Elliot, C.; Condliffe, R.; Wild, J.M.; Kiely, D.G. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2014**, *7*, 100–106. [CrossRef]
3. Wolferen, S.A.; Marcus, J.T.; Boonstra, A.; Marques, K.M.; Bronzwaer, J.G.; Spreeuwenberg, M.D. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* **2007**, *28*. [CrossRef] [PubMed]
4. Van De Veerdonk, M.C.; Kind, T.; Marcus, J.T.; Mauritz, G.-J.; Heymans, M.W.; Bogaard, H.-J.; Boonstra, A.; Marques, K.M.; Westerhof, N.; Vonk-Noordegraaf, A. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2011**, *58*, 2511–2519. [CrossRef] [PubMed]

5. Swift, A.J.; Capener, D.; Johns, C.; Hamilton, N.; Rothman, A.; Elliot, C.; Condliffe, R.; Charalampopoulos, A.; Rajaram, S.; Lawrie, A.; et al. Magnetic resonance imaging in the prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *196*, 228–239. [CrossRef] [PubMed]
6. Gan, C.T.-J.; Lankhaar, J.-W.; Marcus, J.T.; Westerhof, N.; Marques, K.M.; Bronzwaer, J.G.F.; Boonstra, A.; Postmus, P.E.; Vonk-Noordegraaf, A. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2006**, *290*, 1528–1533. [CrossRef]
7. Knight, D.S.; Steeden, J.A.; Moledina, S.; Jones, A.; Coghlan, J.G.; Muthurangu, V. Left ventricular diastolic dysfunction in pulmonary hypertension predicts functional capacity and clinical worsening: A tissue phase mapping study. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2015**, *17*, 116. [CrossRef] [PubMed]
8. Manders, E.; Bogaard, H.J.; Handoko, M.L.; Veerdonk, M.C.; Keogh, A.; Westerhof, N. Contractile dysfunction of left ventricular cardiomyocytes in patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2014**, *64*, 28–37. [CrossRef] [PubMed]
9. Hardegree, E.L.; Sachdev, A.; Fenstad, E.R.; Villarraga, H.R.; Frantz, R.P.; McGoon, M.D. Impaired left ventricular mechanics in pulmonary arterial hypertension: Identification of a cohort at high risk. *Circ. Heart Fail.* **2013**, *6*, 748–755. [CrossRef] [PubMed]
10. Marcus, J.T.; Gan, C.T.; Zwanenburg, J.J.; Boonstra, A.; Allaart, C.P.; Gotte, M.J. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: Left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2008**, *51*, 750–757. [CrossRef] [PubMed]
11. Marcus, J.T.; Noordegraaf, A.V.; Roeleveld, R.J.; Postmus, P.E.; Heethaar, R.M.; Van Rossum, A.C.; Boonstra, A. Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension. *Chest* **2001**, *119*, 1761–1765. [CrossRef]
12. Leitman, M.; Lysyansky, P.; Sidenko, S.; Shir, V.; Peleg, E.; Binenbaum, M.; Kaluski, E.; Krakover, R.; Vered, Z. Two-dimensional strain—A novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2004**, *17*, 1021–1029. [CrossRef] [PubMed]
13. Singh, A.; Steadman, C.D.; Khan, J.N.; Horsfield, M.A.; Bekele, S.; Nazir, S.A.; Kanagala, P.; Masca, N.G.; Clarysse, P.; McCann, G.P. Intertechnique agreement and interstudy reproducibility of strain and diastolic strain rate at 1.5 and 3 tesla: A comparison of feature-tracking and tagging in patients with aortic stenosis. *J. Magn. Reson. Imaging* **2015**, *41*, 1129–1137. [CrossRef] [PubMed]
14. Jensen, A.S.; Broberg, C.S.; Rydman, R.; Diller, G.P.; Li, W.; Dimopoulos, K.; Wort, S.J.; Pennell, D.J.; Gatzoulis, M.A.; Babu-Narayan, S.V. Impaired right, left, or biventricular function and resting oxygen saturation are associated with mortality in Eisenmenger syndrome: A clinical and cardiovascular magnetic resonance study. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2015**, *8*, e003596. [CrossRef]
15. Kallianos, K.; Brooks, G.C.; Mukai, K.; De Carvalho, F.S.; Liu, J.; Naeger, D.M.; De Marco, T.; Ordovas, K.G. Cardiac magnetic resonance evaluation of left ventricular myocardial strain in pulmonary hypertension. *Acad. Radiol.* **2017**. [CrossRef] [PubMed]
16. Khan, J.N.; Singh, A.; Nazir, S.A.; Kanagala, P.; Gershlick, A.H.; McCann, G.P. Comparison of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and tagging for the assessment of left ventricular systolic strain in acute myocardial infarction. *Eur. J. Radiol.* **2015**, *84*, 840–848. [CrossRef] [PubMed]
17. Kutty, S.; Rangamani, S.; Venkataraman, J.; Li, L.; Schuster, A.; Fletcher, S.E.; Danford, D.A.; Beerbaum, P. Reduced global longitudinal and radial strain with normal left ventricular ejection fraction late after effective repair of aortic coarctation: A CMR feature tracking study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **2013**, *29*, 141–150. [CrossRef]
18. Yang, L.T.; Yamashita, E.; Nagata, Y.; Kado, Y.; Oshima, S.; Otsuji, Y.; Takeuchi, M. Prognostic value of biventricular mechanical parameters assessed using cardiac magnetic resonance feature-tracking analysis to predict future cardiac events. *J. Magn. Reson. Imaging* **2017**, *45*, 1034–1045. [CrossRef] [PubMed]
19. Pedrizzetti, G.; Claus, P.; Kilner, P.J.; Nagel, E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2016**, *18*, 51. [CrossRef] [PubMed]


20. Lin, A.C.W.; Seale, H.; Hamilton-Craig, C.; Morris, N.R.; Strugnell, W. Quantification of biventricular strain and assessment of ventriculo-ventricular interaction in pulmonary arterial hypertension using exercise cardiac magnetic resonance imaging and myocardial feature tracking. *J. Magn. Reson. Imaging* **2018**. [CrossRef]
21. Vigneault, D.M.; te Riele, A.S.; James, C.A.; Zimmerman, S.L.; Selwaness, M.; Murray, B.; Tichnell, C.; Tee, M.; Noble, J.A.; Calkins, H.; et al. Right ventricular strain by MR quantitatively identifies regional dysfunction in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J. Magn. Reson. Imaging* **2016**, *43*, 1132–1139. [CrossRef] [PubMed]
22. Buss, S.J.; Breuninger, K.; Lehrke, S.; Voss, A.; Galuschky, C.; Lossnitzer, D.; Andre, F.; Ehlermann, P.; Franke, J.; Taeger, T.; et al. Assessment of myocardial deformation with Cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2015**, *16*, 307–315. [CrossRef] [PubMed]
23. Augustine, D.; Lewandowski, A.J.; Lazdam, M.; Rai, A.; Francis, J.; Myerson, S.; Noble, A.; Becher, H.; Neubauer, S.; Petersen, E.S.; et al. Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: Comparison with tagging and relevance of gender. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2013**, *15*, 1–10. [CrossRef] [PubMed]
24. Maceira, A.M.; Prasad, S.K.; Khan, M.; Pennell, D.J. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2006**, *8*, 417–426. [CrossRef] [PubMed]
25. Grothues, F.; Moon, J.C.; Bellenger, N.G.; Smith, G.S.; Klein, H.U.; Pennell, D.J. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am. Heart J.* **2004**, *147*, 218–223. [CrossRef]
26. Baggen, V.J.M.; Leiner, T.; Post, M.C.; Van Dijk, A.P.; Roos-Hesselink, J.W.; Boersma, E.; Habets, J.; Sieswerda, G.T. Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* **2016**, *26*, 3771–3780. [CrossRef] [PubMed]
27. Vo, H.Q.; Marwick, T.H.; Negishi, K. MRI-derived myocardial strain measures in normal subjects. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2018**, *11*, 196–205. [CrossRef]
28. De Siqueira, M.E.; Pozo, E.; Fernandes, V.R.; Sengupta, P.P.; Modesto, K.; Gupta, S.S.; Barbeito-Caamaño, C.; Narula, J.; Fuster, V.; Caixeta, A.; et al. Characterization and clinical significance of right ventricular mechanics in pulmonary hypertension evaluated with cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2016**, *18*, 39. [CrossRef]
29. Nahum, J.; Bensaïd, A.; Dussault, C.; Macron, L.; Clémence, D.; Bouhemad, B.; Monin, J.-L.; Rande, J.L.D.; Guéret, P.; Lim, P. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2010**, *3*, 249–256. [CrossRef] [PubMed]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Article

# Identification of Cardiac MRI and Bio-Marker Thresholds for One-Year Survival in Pre-Capillary Pulmonary Hypertension: Prospective Study

Lina Padervinskiene <sup>1,\*</sup> , Deimante Hoppenot <sup>2</sup>, Austra Krivickiene <sup>3</sup>, Birute Gumauskiene <sup>3</sup>, Irena Nedzelskiene <sup>4</sup>, Paulius Simkus <sup>1</sup>, Skaidrius Miliauskas <sup>3</sup>, Antanas Jankauskas <sup>1</sup>, Algidas Basevicius <sup>1</sup> and Egle Ereminiene <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, LT 44307 Kaunas, Lithuania; pauliusimkus@gmail.com (P.S.); antanas.jankauskas@lsmuni.lt (A.J.); algidas.basevicius@lsmuni.lt (A.B.)

<sup>2</sup> Department of Pulmonology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, LT 44307 Kaunas, Lithuania; deimante.hoppenot@lsmuni.lt

<sup>3</sup> Department of Cardiology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, LT 44307 Kaunas, Lithuania; ausra.krivickiene@lsmuni.lt (A.K.); birute.gumauskiene@lsmuni.lt (B.G.); skaidrius.miliauskas@lsmuni.lt (S.M.); egle.ereiniene@lsmuni.lt (E.E.)

<sup>4</sup> Department of Dental and Oral Diseases, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, LT 44307 Kaunas, Lithuania; irena.nedzelskiene@lsmuni.lt

\* Correspondence: lina.padervinskiene@lsmuni.lt; Tel.: +370-37-787306

Received: 2 March 2020; Accepted: 7 April 2020; Published: 9 April 2020



**Abstract:** *Background and objectives:* Non-invasive imaging of the heart has an important place in the diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension (PAH). The aim of this study was to establish the thresholds of cardiac magnetic resonance imaging (CMRI)-derived biventricular deformation, function parameters, and levels of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) for the prediction of survival of pre-capillary pulmonary hypertension (PH<sub>precap</sub>) patients. *Materials and Methods:* In total, 64 incident PH<sub>precap</sub> cases, who underwent CMRI, were consecutively enrolled in a prospective cohort study. Patients underwent a systemic evaluation, including measurement of NT-proBNP, two-dimensional (2D) echocardiography, six-minute walk test (6MWT), CMRI with feature tracking (FT), and right-heart catheterization (RHC). Patients were divided into two groups according to one-year survival (survival and non-survival groups). Survival analysis was performed. *Results:* One-year survival was 79.6%. The distribution between age, sex, mean pulmonary artery pressure (mPAP), New York Heart Association (NYHA) functional class, and 6MWT did not differ between the groups. Survival was significantly lower in the PAH group associated with connective tissue disease (CTD-PAH), where 44% ( $n = 4$ ) of patients died during the first year. Univariate analysis revealed that severely reduced right-ventricle (RV) ejection fraction (EF) <25.5%, left-ventricle global longitudinal strain (LV GLS) >−14.18%, and right pulmonary artery (RPA) relative area change (RAC) <19%, and severely increased NT-proBNP level >1738 (ng/L) indicate an increased risk of death in PH<sub>precap</sub> patients. *Conclusions:* Impaired RV systolic function and LV global longitudinal strain, decrease of pulmonary artery distensibility, and CTD-PAH etiology, together with high NT-proBNP level, impair prognosis in pre-capillary PH patients. These findings are important for the risk stratification and management of pre-capillary pulmonary hypertension patients.

**Keywords:** pulmonary hypertension; cardiac magnetic resonance; right ventricle; feature tracking

## 1. Introduction

Pulmonary hypertension (PH) is a progressive disease affecting pulmonary arteries that is associated with right-ventricular (RV) failure and bad prognosis without appropriate treatment [1]. However, mortality remains high despite specific pulmonary arterial hypertension (PAH) treatment [2]. PAH pathophysiology and the course of the disease are complicated, and there are still many unanswered questions. Therefore, the search of predictors for PAH outcomes remains essential [3]. Non-invasive imaging of the heart has an important place in the diagnosis and management of PAH [1,4–8]. PAH may be suspected, guiding clinical course and echocardiographic findings, when elevated systolic RV pressure and right heart chamber dilatation are determined [9]. Cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) is a gold standard for RV volumetric and functional evaluation [10]. As right heart failure is critically important in PAH outcomes, precise measurements need to be performed at the time of diagnosis and during follow-up [11].

To the best of our knowledge, the significance of CMRI-derived RV volumetric and functional parameters, together with feature tracking evaluation of biventricular deformation indices, pulmonary arterial distensibility, and specific biomarker values in pre-capillary PH during one-year follow-up, were not previously investigated. The aim of this study was to establish the thresholds of CMRI-derived biventricular deformation, function parameters, and levels of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) for the prediction of survival of pre-capillary pulmonary hypertension (PH<sub>precap</sub>) patients.

## 2. Materials and Methods

Between November 2012 and October 2019, all 64 incident PH<sub>precap</sub> cases, who underwent CMRI, were consecutively enrolled in a prospective cohort study. PH<sub>precap</sub> was confirmed by right heart catheterization (mean pulmonary artery pressure (mPAP)  $61.22 \pm 18.5$  mmHg, pulmonary arterial wedge pressure  $\leq 15$  mmHg). Fifteen patients in total were excluded: six for co-morbidities that could affect survival, such as underlying cardiomyopathy and valvular heart disease; three for shortness of breath during CMRI examination; four for low-quality CMRI studies due to arrhythmia; two for claustrophobia. Finally, 49 patients were included in the study. The characteristics of the patients at the time of their initial visit were collected from the medical records. After the diagnosis of PH<sub>precap</sub>, all patients underwent treatment with the specific therapy available in our country for PAH. All patients with chronic thromboembolic PH (CTEPH) were non-operable and received conservative treatment (riociguat/sildenafil). The study protocol was approved by the Regional Biomedical Research Ethics Committee (identifier (ID) No. BE-2-23). The study was registered in Protocol Registration and Results System (ClinicalTrials.gov ID no. NCT03377673). Informed consent was obtained from each patient. Patients underwent systemic evaluation, including measurement of NT-proBNP, two-dimensional (2D) echocardiography, six-minute walk test (6MWT), cardiac MRI with feature tracking, and right heart catheterization. The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

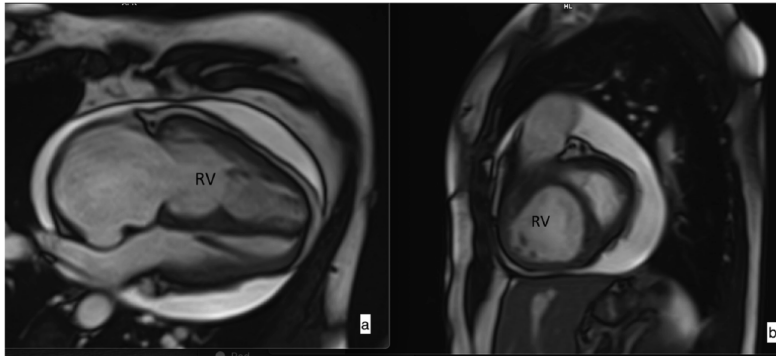
### 2.1. Cardiac MRI Measurements

#### Cardiac MRI Volumetric and Functional Measurements

Cardiac MRI was performed using a 1.5-T whole-body system (Siemens Aera, Siemens Medical Solutions; Erlangen, Germany). Image analysis was performed on an MR analysis software system (syngo.via; Siemens Healthcare). Four-chamber (4Ch) and short-axis (SA) cine images (Figure 1) were acquired using a retrospectively cardiac gated multi-slice steady-state free precession (SSFP) sequence. Right and left endocardial and epicardial surfaces were manually traced from the stack of axial images in the SA plane, which were acquired with a slice thickness of 8 mm and a 2 mm inter-slice gap or 10 mm with no inter-slice gap, covering both ventricles from base to apex. The end-diastolic and end-systolic volumes of both ventricles were obtained. From these volumes, ventricle stroke volume (SV) and ejection fraction (EF) were calculated. The end-diastolic, end-systolic, and stroke volumes of



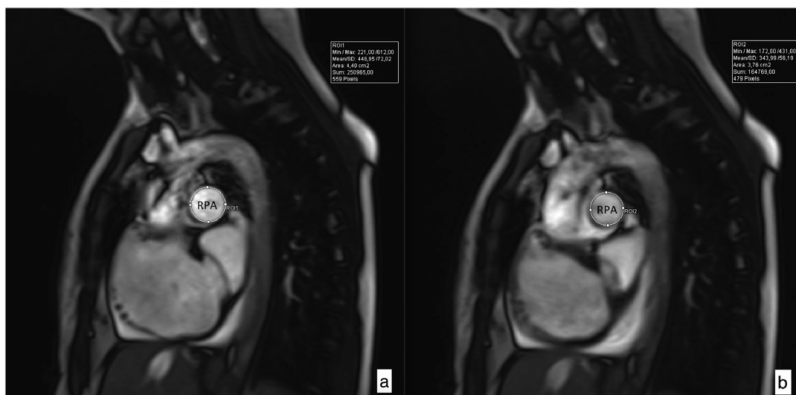
both ventricles were indexed for body surface area. For calculation of RV mass, the interventricular septum was considered as part of the left ventricle (LV), and all RV papillary muscles were included in mass analysis. Right-atrial (RA) and left-atrial (LA) area were measured by manual tracing of endocardial maximal contour in the 4Ch image at ventricular end-systole.



**Figure 1.** Steady-state free precession (SSFP) cine imaging by cardiac magnetic resonance imaging of a patient with pulmonary arterial hypertension. SSFP in the four-chamber (a) and short-axis (b) orientation at early diastole showing right heart chamber dilatation and leftward ventricular septal bowing due to increased pressure in the right ventricle (RV). Pericardial effusion is also noticed.

### 2.2. Pulmonary Artery Distensibility

Pulmonary artery distensibility is defined as the relative change in the cross-sectional artery area throughout the cardiac cycle multiplied by the pulse pressure required to induce that change. Since the main pulmonary artery pulse pressure is not readily known, the pulsatility or relative area change (RAC) is used as a surrogate marker of MPA stiffness [12]. Maximal and minimal areas of pulmonary arteries were measured, and relative area change (RAC) was defined by the following equation:  $RAC = ((\text{maximum area} - \text{minimum area}) / \text{minimum area}) \times 100\%$  (Figure 2) [13]. These measurements were performed for the main pulmonary artery (MPA), right pulmonary artery (RPA), and left pulmonary artery (LPA).



**Figure 2.** Cross-sectional images of maximal (a) and minimal (b) right pulmonary artery (RPA) area used for determination of relative area change (RAC) according to the following formula:  $RAC = ((\text{maximum area} - \text{minimum area}) / \text{minimum area}) \times 100\%$ . RPA RAC in this case is 17.02%.

### 2.3. Late Gadolinium Enhancement (LGE) Assessment

Delayed-enhancement images for detection of hyperenhancement were obtained ~10 min after injection of double-dose intravenous gadobutrol (0.2 mmol/kg) using a segmented inversion-recovery prepared fast gradient echo sequence. Non-ischemic LGE pattern was considered to be present if the signal intensity in the myocardium at the ventricle insertion points (VIP) or extended to the intraventricular septal was greater than or equal to that seen in the blood pool, present in two consecutive slices, and clearly present within the myocardium when compared against a matching SSFP cine image.

### 2.4. Feature Tracking Mechanical Analysis

CMR images were analyzed using a commercial feature tracking (FT) software package (Medis Suite QStrain 2.0; Medis Medical Imaging Systems bv, Leiden, the Netherlands). Two-, three-, and four-chamber and short-axis cine images were uploaded into the software and were used for the analysis of both ventricle longitudinal and LV circumferential strain and strain rate analysis. FT analysis was done semi-automatically by delineating the endocardial surfaces throughout the cardiac cycle. The contours were checked and manually adjusted if needed. LV global longitudinal strain (GLS) and strain rate (GLSR) were calculated by averaging the strain curves of two-chamber, three-chamber, and four-chamber long-axis views (Figure 3). LV global circumferential strain (GCS) and strain rate (GCSR) were calculated by averaging the strain curves of basal, mid, and apical segments obtained from the short-axis views. RV GLS and GLSR were calculated in the cardiac four-chamber long-axis view.



**Figure 3.** Feature tracking (FT) strain curves of two-chamber (a), three-chamber (b), and four-chamber (c) long-axis views. The global longitudinal strain was calculated by averaging all long-axis strain parameters. The example of longitudinal strain measurements in a patient with pulmonary hypertension.

## 2.5. Data Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 package (SPSS, Chicago, IL, USA). Continuous variables were summarized by mean  $\pm$  SD or median (interquartile range), as appropriate. For continuous variables, differences between the two groups were compared using the non-parametric Mann-Whitney U test. A  $p$ -value  $<0.05$  was considered significant. A chi-square ( $\chi^2$ ) test was used for qualitative data. Spearman's rank correlation coefficient was used to summarize the strength and direction of a relationship between two variables. In order to assess minimally false negative and minimally false positive results with greatest accuracy, the method of the ROC (receiver operating characteristics) curve was used. There were two steps to the survival analysis: univariable and binary logistic regression analysis. Variables identified in the univariable analyses were entered into a binary logistic regression model. Proportional hazards assumptions were confirmed with a Kolmogorov-type supreme test. Hazard ratio (HR) and the difference between matched groups were expressed with 95% confidence interval (95% CI). For CMR, volumetric measurements indexed for body surface area were corrected for age and sex.

## 3. Results

### Patient Characteristics

Clinical and demographic characteristics are shown in Table 1. In total, 49 patients with PH<sub>precap</sub> fulfilled the criteria. Patients were divided into two groups according to one-year survival (survival/non-survival). The observed one-year survival from the date of enrolment was 79.6%; all patients died due to cardiopulmonary events. The distribution between age, sex, mean PA pressure, New York Heart Association (NYHA) class, and 6MWT did not differ between groups. The majority of patients (35/49 patients; 71.4%) were in group 1 of the European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) Guidelines classification of PH, with the remaining patients having chronic thromboembolic pulmonary hypertension (group 4,  $n = 14$ ). All patients from group 1 underwent specific treatment (i.e., phosphodiesterase type 5 inhibitors, endothelin antagonist, prostacyclin analogues, 64% monotherapy, 36% combination therapy). All CTEPH patients included into analysis were non-operable and received medical treatment. Survival was significantly lower in the PAH group associated with connective tissue disease (patients with systemic sclerosis) (CTD-PAH), where 44% ( $n = 4$ ) of patients died during the first year. In the CTD-PAH group, the odds ratio to die was found to be 5.833 (1.138–29.899). Furthermore, NT-proBNP level was significantly higher in the non-survival group ( $p = 0.016$ ) (Table 1). NT-proBNP level correlated with a poor PAH outcome variable, i.e., RV ejection fraction (EF) ( $r = 0.349$ ,  $p = 0.016$ ). Non-ischemic LGE pattern was evaluated in 43 patients. LGE was found in 79.1% of patients ( $n = 34$ ) and did not differ between the groups (80.6% ( $n = 29$ ) vs. 71.4% ( $n = 5$ ),  $p = 0.274$ ).

Analysis of CMR volumetric and functional parameters demonstrated that baseline RV EF was significantly lower in the one-year non-survival group (30.5% (21.5–40.75) vs. 38.0% (31.0–46.0),  $p = 0.039$ , respectively) (Table 2). Areas of both atria, indices of LV and RV volumes, and LV EF did not differ between groups. LV global longitudinal strain (GLS) was significantly reduced in the non-survival group (−12.17% (−18.57–(−6.85) vs. −17.61% (−19.78–(−15.11)),  $p = 0.021$ , respectively) (Table 2). LV GLS correlated with RV EF ( $r = -0.351$ ,  $p = 0.029$ ). Other biventricular mechanical parameters were lower in the non-survival group but did not meet statistical significance.

**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of all pre-capillary pulmonary hypertension (PH<sub>pre-cap</sub>) patients and between groups.

Characteristics	All Patients (N = 49)	Survival (N = 39)	Non-Survival (N = 10)	p-Value
Age (years)	58.5 (46.38–70.04)	58.53 (47.67–70.64)	55.15 (45.18–68.1)	0.884
Women/men	30 (61.2%)/19 (38.8)	25 (83.3%)/14 (73.7%)	5 (16.7%)/5 (26.3%)	0.419
IPAH (n (%))	17 (34.7%)	14 (35.9%)	3 (33.0%)	0.363
CTD-PAH (n (%))	8 (16.3%)	4 (10.3%)	4 (44.0%)	0.012
Eisenmenger syndrome (n (%))	6 (12.8%)	5 (12.8%)	1 (10.0%)	0.404
CTEPH (n (%))	14 (28.6%)	13 (33.3%)	1 (10.0%)	0.073
PAH other cause (n (%))	4 (8.2%)	3 (7.7%)	1 (10.0%)	0.406
NYHA class 2/3/4 (n (%))	11 (22.44)/28 (57.12)/10 (20.4)	9 (23.04)/25 (64.0)/5 (12.8)	2 (20.0)/3 (30.0)/5 (50.0)	0.708 *
mPAP (mmHg)	61.22 ± 18.5	61.49 ± 19.1	58.75 ± 13.79	0.783
6MWT (m)	285.0 (217.5–408.0)	280.0 (240.0–405.0)	225(170.0–419.0)	0.69
NT-pro BNP (ng/L)	1738.0 (469.0–4100.0)	1472 (398.75–3322.0)	3683.0 (1902.5–6957.0)	0.016

Definition of abbreviations: IPAH—idiopathic pulmonary arterial hypertension; CTD-PAH—pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis; CTEPH—chronic thromboembolic pulmonary hypertension; NYHA—New York Heart Association functional class; mPAP—mean pulmonary artery pressure; 6MWT—six-minute walk test; NT-pro BNP—brain natriuretic peptide. The p-values were determined using the Mann–Whitney U test or chi-square test \*. Values are medians (interquartile range) or n (%). \* NYHA p = 0.708, degrees of freedom (df) = 2.

**Table 2.** Baseline cardiac magnetic resonance (CMR) volumetric, functional, and strain (FT) parameters in all PH<sub>pre-cap</sub> patients and between groups.

Parameters	All PH Patients (N = 49)	Survival (N = 39)	Non-Survival (N = 10)	p-Value
RV EDVI (mL/m <sup>2</sup> )	85.0 (69.0–104.5)	84.0 (68.0–101.0)	87.0 (78.0–125.75)	0.312
RV ESVI (mL/m <sup>2</sup> )	53.0 (43.5–70.0)	50.0 (41.0–65.0)	67.0 (47.25–82.5)	0.073
RV mass (g/m <sup>2</sup> )	53.0 (41.5–59.0)	53.0 (40.5–57.5)	54.0 (43.0–77.75)	0.116
RV EF (%)	37.0 (30.0–45.0)	38.0 (31.0–46.0)	30.5 (21.5–40.75)	0.039
RV GLS (%)	−13.8 (−16.6(−10.5))	−14.15 (−16.68(−11.53))	−10.5 (−18.0(−8.3))	0.134
LV EDVI (mL/m <sup>2</sup> )	64.0 (54.0–80.5)	64.0 (55.0–81.0)	64.0 (46.5–79.0)	0.604
LV ESVI (mL/m <sup>2</sup> )	32.0 (20.5–38.5)	32.0 (20.0–38.0)	32.0 (22.0–41.75)	0.213
LV EF (%)	54.0 (46.0–63.0)	55.0 (46.0–63.0)	49.0 (42.25–53.75)	0.140
LV GLS (%)	−16.43 (−19.5(−12.63))	−17.61 (−19.78(−15.11))	−12.17 (−18.57(−6.85))	0.021
LV GCS (%)	−31.1 (−34.7(−25.97))	−31.6 (−35.82(−26.39))	−29.9 (−32.28(−21.88))	0.224
RA (cm <sup>2</sup> )	30.0 (24.25–35.5)	29.0 (24.0–34.0)	33.0 (26.0–39.5)	0.355
LA (cm <sup>2</sup> )	21.0 (17.0–27.5)	22.0 (17.0–28.0)	18.0 (15.75–22.0)	0.2

Definition of abbreviations: RV—right ventricular; EDVI—end-diastolic volume index; ESVI—end-systolic volume index; EF—ejection fraction; LV—left ventricular; GLS—global longitudinal strain; GCS—global circumferential strain RA—right atrium; LA—left atrium. The p-values were determined using the Mann–Whitney test. Values are medians (interquartile range).

Right pulmonary artery RAC was significantly lower in the non-survival group (11.89% (0.0–15.77) vs. 19.36% (11.48–23.79),  $p = 0.046$ ) (Table 3). Other baseline pulmonary arteries distensibility values did not differ between the groups.

**Table 3.** Pulmonary artery CMR distensibility parameters in all PH<sub>precap</sub> patients and between groups.

Parameters	All Patients (N = 49)	Survival (N = 39)	Non-Survival (N = 10)	p-Value
MPA RAC (%)	12.88 (8.3–20.63)	13.25 (8.53–19.8)	9.26 (5.36–22.26)	0.254
RPA RAC (%)	15.81 (11.15–23.3)	19.36 (11.48–23.79)	11.89 (0.0–15.77)	0.046
LPA RAC (%)	12.32 (7.55–15.93)	12.86 (8.57–17.34)	9.45 (0.0–15.67)	0.277

Definition of abbreviations: MPA—main pulmonary artery; RPA—right pulmonary artery; LPA—left pulmonary artery; RAC—relative area change. The  $p$ -values were determined using the Mann–Whitney test. Values are medians (interquartile range).

Univariate analysis (Table 4) revealed that severely reduced RV EF <25.5% and LV GLS >−14.18%, as well as severely increased NT-proBNP level >1738 (ng/L), indicated an increased risk of death.

**Table 4.** The relationship between one-year survival and parameter threshold values: results of the univariate analysis.

Parameter (Its Threshold Value)	Area Under the Curve (%)	Sensitivity/Specificity (%)	1-Year Survival/Non-Survival $n$ (%)	p-Value	Non-Survival Group OR (95% PI)
RV EF <25.5%	69.1	50.0/89.7	4 (10.3)/5 (50.0)	0.011	8.75 (1.741–43.973)
NT-proBNP >1738 (ng/L)	76.1	88.9/60.5	15 (39.5)/8 (88.9)	0.008	12.267 (1.389–108.325)
RPA RAC <19.075%	77.8	100.0/52.8	17 (47.2)/5 (100.0)	0.027	-
LV GLS >−14.183%	75.6	77.8/86.7	4 (13.3)/7 (77.8)	0.001	22.75 (3.432–150.811)

Definition of abbreviations: ROC—receiver operating characteristics; RV EF—right-ventricular ejection fraction; NT-pro-BNP—brain natriuretic peptide; RPA RAC—right pulmonary artery relative area change; LV GLS—left-ventricular global longitudinal strain. The  $p$ -values were determined using the Mann–Whitney test. OR—odds ratio; CI—confidence interval.

Two models were developed to predict death in one year: (1) LV global longitudinal strain; (2) RV ejection fraction in the presence of CTD-PAH (Table 5).

**Table 5.** Risk of death based on binary logistic regression analysis.

Regressors	OR (95% CI); p-Value
Model No. 1 (correct prediction 83.7%, Nagelkerke determination coefficient 0.552)	
LV GLS >−14.183	32.184 (3.145–329.341); 0.003
CTD-PAH	12.499 (1.0–165.877); 0.05
Model constant	−3.37, $p < 0.001$
Model No. 2 (correct prediction 83.7%, Nagelkerke determination coefficient 0.325)	
RV EF <25.5	10.12 (1.731–59.15); 0.01
CTD-PAH	7.033 (1.098–45.048); 0.04
Model constant	−2.442, $p < 0.001$

Definition of abbreviations: LV GLS—left-ventricular global longitudinal strain; CTD-PAH—pulmonary hypertension associated with connective tissue disease; RV EF—right-ventricular ejection fraction; OR—odds ratio. The  $p$ -values were determined using the Mann–Whitney test.

#### 4. Discussion

Several studies were conducted to understand mortality rates in PAH which demonstrated that one-year survival in PAH patients ranged from 68% to 91% [14–18]. Our cohort’s one-year survival was 79.6%. These differences might be due to different years of research and specific treatment availability,

as well as due to various clinical conditions at the time of inclusion in the study. In our cohort, most of the patients were with advanced PH<sub>precap</sub> disease (NYHA class 3 and 4). Moreover, pulmonary hypertension associated with connective tissue disease (CTD-PAH) was associated with the worst one-year survival rate, as compared with other etiology of pre-capillary PH, and these data agree with other studies.

Main prognostic parameters in PAH are based on clinical symptoms (clinical signs of RV failure, progression of symptoms, syncope), World Health Organization (WHO) functional class, 6MWT, laboratory (NT-proBNP level), hemodynamics, and cardiopulmonary exercise testing, as well as different imaging modalities such as echocardiography or CMR [9]. However, data on non-invasive imaging parameters associated with short-term or long-term prognosis in PAH patients are scarce. Compared to other studies investigating this subject, our study adds to the understanding of the prognostic significance of CMR basic and additional novel functional biventricular parameters, based on feature tracking modality. In this study, we analyzed indices of the right- and left-ventricular geometry, function, and deformation, together with pulmonary artery distensibility.

RV dysfunction is related to the severity of PAH and clinical status of the patient [19]. Lewis and colleagues recently evaluated and validated right-ventricular CMR parameters for risk stratification in PAH [20]. In this study, patients were divided into low, intermediate, and high risk according one-year mortality, and RV EF was as follows: >54%, 37%–54%, and <37%. Based on 2015 ESR/ERS recommendations of PAH risk assessment [9], our subjects met intermediate or high-risk criteria. Our data showed that median RV EF was 30.5% in non-survival group patients. However, the threshold of RV EF below 25.5% was associated with greater than eight-fold risk of death risk in our study patients. RV systolic function is an important prognostic value in PH, and this was proven by several studies. One decade ago, van de Veerdonk et al. performed an elegant study where they already showed that an RV EF cut-off <35% and a decrease in RV EF during PAH patient follow-up were related to higher mortality risk [1]. Nevertheless, other studies did not find the prognostic significance of RV EF, but they found RV EDVI and RV ESVI [6] or RV ESVI alone [21] as predictors of mortality. The latter studies showed the adverse prognostic impact of RV volumetric measurements in patients with PAH. However, RV end-diastolic and systolic volumes did not differ between the groups ( $p = 0.3$  and  $p = 0.07$ , respectively) in our study, possibly because of the small sample size and the heterogeneous population enrolled in the study.

CMR allows non-invasive assessment of pulmonary arterial distensibility [9]. Several studies highlighted the prognostic value of pulmonary arterial distensibility in the prognosis of PAH [22]. Paz et al., two decades ago, published normal values of distensibility of pulmonary arteries (MPA 25.6% ± 10.7%, RPA 21.4% ± 10.7%, and LPA 24.5% ± 7.8%) [23]. Our data show clearly that our patients presented severely reduced RAC of all pulmonary arteries. Gan and colleagues also found that RPA RAC was significantly lower in the non-survival group, and patients with RAC ≤16% had a significantly lower survival rate than those with RAC >16% [24]. Our data agree with Gan et al.'s findings, as we revealed a significant difference in RPA RAC between survival and non-survival groups ( $p = 0.046$ ), and a cut-off of 19.075% was found to be a predictor of mortality in our patient cohort. This could be related to the fact that correct measurement of the main pulmonary artery cross-sectional area is quite difficult due to its conical shape and cardiac motion in the through-plane direction, which may result in false dilatation or contraction, and this could be the reason for the inability to find significant differences. Unlike MPA, RPA is a relatively straight tube and it is mostly affected by cardiac motion in the transversal direction, which does not result in artificial distension or constriction [24]. Thus, measurements of RPA area are more reliable when compared with left and main PA measurements.

The importance of left-ventricular parameters in patients with pulmonary hypertension was shown in numerous papers [6,19,21,25,26]. However, still there is no unequivocal opinion about CMRI parameters which could help to stratify the risk in pre-capillary pulmonary hypertension patients. Van Wolferen et al. concluded that low stroke volume and impaired left-ventricular filling independently predict mortality [19]. Yamada et al. suggested that LV mass index, as well as end-diastolic and

end-systolic volume indices of both ventricles, predicted the risk for hospitalization [6]. Swift and colleagues found that corrected LV SV predicted an adverse outcome in idiopathic PAH patients [21]. In the current study, LV SVI also had a tendency to be lower in the non-survival group (31.5 (25.5–47.5) vs. 36.0 (31.0–45.0) mL/m<sup>2</sup>,  $p = 0.275$ , respectively), but did not reach statistical significance. Ventricular interaction mediated by the interventricular septum impairs the LV's possibility to expand, contributing to a decreased LV global longitudinal strain. In a previous study, we found a correlation between LV systolic functions and LV global longitudinal strain with RV dysfunction and poor clinical outcomes in long-term follow-up [25]. Kallianos et al. compared PH patients' LV strain parameters with controls and found that LC GCS was significantly different [26]. We indicated the prognostic significance of LV GLS >−14.18% in the overall PH<sub>precap</sub> cohort. The present study highlights that, even in short-term follow-up, mechanical estimates of LV strains may predict an increased risk of death in patients with PH<sub>precap</sub>.

Our data show that increased NT-proBNP could also be one of mortality predictors in PH. We found that patients with NT-proBNP level >1738 (ng/L) had reduced survival over one-year follow-up. Thus, our findings are in agreement with the COMPERA registry, where patients with NT-proBNP level >1400 (ng/L) meet the criteria of the high-risk group [2].

## 5. Conclusions

Impaired RV systolic function, LV global longitudinal strain, decreased pulmonary artery distensibility, CTD-PAH etiology, and a high level of NT-proBNP are associated with poor prognosis in pre-capillary PH patients. These findings are important for risk stratification and management of pre-capillary pulmonary hypertension patients.

The main limitation of this study was the small sample size, reflecting the uncommon occurrence of PAH. Sample heterogeneity was limited by only including patients with pre-capillary PH; however, underlying conditions still varied.

**Author Contributions:** L.P. contributed to all aspects of research process and wrote the manuscript. I.N. undertook statistical analysis. E.E., S.M., and A.B. are the supervisory team for the PhD of L.P., P.S. undertook the data collection of CMRI. D.H., A.K., B.G., and A.J. reviewed the article. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was not supported by any grant or funding.

**Acknowledgments:** We would like to thank all pulmonary hypertension patients for their active participation in the study and all the staff of Departments of Radiology, Cardiology, and Pulmonology for their patience whilst data were collected.

**Conflicts of Interest:** All authors declare that they have no competing interests.

## Abbreviations

PH: pulmonary hypertension; PAH: pulmonary arterial hypertension; IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension; CTD-PAH: pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PH<sub>precap</sub>: pre-capillary pulmonary hypertension; CMRI: cardiac magnetic resonance imaging; NT-proBNP: N-terminal pro brain natriuretic peptide; 6MWT: six-minute walking test; FT: feature tracking; RHC: right heart catheterization; mPAP: mean pulmonary artery pressure; NYHA: New York Heart Association; ESC: European Society of Cardiology; ERS: European Respiratory Society; RV: right ventricular; LV: left ventricular; RA: right atrial; LA: left atrial; EF: ejection fraction; EDV: end-diastolic volume; EDV: end-diastolic volume index; ESV: end-systolic volume; ESVI: end-systolic volume index; SV: stroke volume; SVI: stroke volume index; GLS: global longitudinal strain; GLSR: global longitudinal strain rate; GCS: global circumferential strain; GCSR: global circumferential strain rate; 4Ch: four-chamber; SA: short axis; SSFP: steady-state free precession; MPA: main pulmonary artery; RPA: right pulmonary artery; LPA: left pulmonary artery; RAC: relative area change; LGE: late gadolinium enhancement; VIP: ventricle insertion points; HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

## References

1. Van De Veerdonk, M.C.; Kind, T.; Marcus, J.T.; Mauritz, G.J.; Heymans, M.W.; Bogaard, H.J. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2011**, *58*, 2511–2519. [CrossRef] [PubMed]
2. Hoepfer, M.M.; Kramer, T.; Pan, Z.; Eichstaedt, C.A.; Spiesshoefer, J.; Benjamin, N. Mortality in pulmonary arterial hypertension: Prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur. Respir. J.* **2017**, *50*, 1–10. [CrossRef] [PubMed]
3. Stacher, E.; Graham, B.B.; Hunt, J.M.; Gandjeva, A.; Groshong, S.D.; McLaughlin, V.V.; Jessup, M.; Grizzle, W.E.; Aldred, M.A.; Cool, C.D.T.R. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2012**, *186*, 261–272. [CrossRef] [PubMed]
4. McLure, L.E.R.; Peacock, A.J. Cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of the heart and pulmonary circulation in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* **2009**, *33*, 1454–1466. [CrossRef]
5. Grünig, E.; Peacock, A.J. Imaging the heart in pulmonary hypertension: An update. *Eur. Respir. Rev.* **2015**, *24*, 653–664. [CrossRef]
6. Yamada, Y.; Okuda, S.; Kataoka, M.; Tanimoto, A.; Tamura, Y.; Abe, T. Prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging for idiopathic pulmonary arterial hypertension before initiating intravenous prostacyclin therapy. *Circ. J.* **2012**, *76*, 1737–1743. [CrossRef]
7. Swift, A.J.; Telfer, A.; Rajaram, S.; Condliffe, R.; Marshall, H.; Capener, D. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* **2014**, *4*, 61–70. [CrossRef]
8. Mathai, S.C.; Kawut, S.M. Magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *196*, 129–131. [CrossRef]
9. Galìè, N.; Humbert, M.; Vachiery, J.-L.; Gibbs, S.; Lang, I.; Torbicki, A. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* **2015**, *46*, 903–975. [CrossRef]
10. La Gerche, A.; Claessen, G.; Van De Bruaene, A.; Pattyn, N.; Van Cleemput, J.; Gewillig, M. Cardiac MRI: A new gold standard for ventricular volume quantification during high-intensity exercise. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2013**, *6*, 329–338. [CrossRef]
11. Eduarda, M.; De Siqueira, M.; Pozo, E.; Fernandes, V.R.; Sengupta, P.P.; Modesto, K. Characterization and clinical significance of right ventricular mechanics in pulmonary hypertension evaluated with cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2016**, *18*, 39.
12. Sanz, J.; Kariisa, M.; Dellegrottaglie, S.; Prat-González, S.; Garcia, M.J.; Fuster, V. Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness in Pulmonary Hypertension With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2009**, *2*, 286–295. [CrossRef] [PubMed]
13. Swift, A.J.; Capener, D.; Johns, C.; Hamilton, N.; Rothman, A.; Elliot, C. Magnetic resonance imaging in the prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *196*, 228–239. [CrossRef] [PubMed]
14. Benza, R.L.; Miller, D.P.; Gomberg-Maitland, M.; Frantz, R.P.; Foreman, A.J.; Coffey, C.S. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation* **2010**, *122*, 164–172. [CrossRef] [PubMed]
15. D'Alonzo, G.E.; Barst, R.J.; Ayres, S.M.; Bergofsky, E.H.; Brundage, B.H.; Detre, K.M. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Results from a National Prospective Registry. *Ann. Intern. Med.* **1991**, *115*, 343–349. [CrossRef]
16. Gall, H.; Felix, J.F.; Schneck, F.K.; Milger, K.; Sommer, N.; Voswinckel, R. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J. Hear Lung Transpl.* **2017**, *36*, 957–967. [CrossRef]
17. Humbert, M.; Sitbon, O.; Chaouat, A.; Bertocchi, M.; Habib, G.; Gressin, V. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2006**, *173*, 1023–1030. [CrossRef]
18. Humbert, M.; Sitbon, O.; Chaouat, A.; Bertocchi, M.; Habib, G.; Gressin, V. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* **2010**, *122*, 156–163. [CrossRef]
19. Wolferen, S.A.; Marcus, J.T.; Boonstra, A.; Marques, K.M.; Bronzwaer, J.G.; Spreeuwenberg, M.D. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Hear. J.* **2007**, *28*. [CrossRef]



20. Lewis, R.A.; Johns, C.S.; Cogliano, M.; Capener, D.; Tubman, E.; Elliot, C.A. Identification of Cardiac MRI Thresholds for Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *201*, 458–468. [CrossRef]
21. Swift, A.J.; Rajaram, S.; Campbell, M.J.; Hurdman, J.; Thomas, S.; Capener, D. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2014**, *7*, 100–106. [CrossRef] [PubMed]
22. Schiebler, M.L.; Bhalla, S.; Runo, J.; Jarjour, N.; Roldan, A.; Chesler, N. Magnetic resonance and computed tomography imaging of the structural and functional changes of pulmonary arterial hypertension. *J. Thorac. Imaging* **2013**, *28*, 178–195. [CrossRef] [PubMed]
23. Paz, R.; Mohiaddin, R.H.; Longmore, D.B. Magnetic resonance assessment of the pulmonary arterial trunk anatomy, flow, pulsatility and distensibility. *Eur. Heart J.* **1993**, *14*, 1524–1530. [CrossRef] [PubMed]
24. Gan, C.T.J.; Lankhaar, J.W.; Westerhof, N.; Marcus, J.T.; Becker, A.; Twisk, J.W.R. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* **2007**, *132*, 1906–1912. [CrossRef]
25. Padervinskienė, L.; Krivickienė, A.; Hoppenot, D.; Miliauskas, S.; Basevičius, A.; Nedzelskienė, I. Prognostic value of left ventricular function and mechanics in pulmonary hypertension: A pilot cardiovascular magnetic resonance feature tracking study. *Medicina* **2019**, *55*, 73. [CrossRef]
26. Kallianos, K.; Brooks, G.C.; Mukai, K.; Seguro de Carvalho, F.; Liu, J.; Naeger, D.M. Cardiac Magnetic Resonance Evaluation of Left Ventricular Myocardial Strain in Pulmonary Hypertension. *Acad. Radiol.* **2018**, *25*, 129–135. [CrossRef]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## PRIEDAI

### ASMENS INFORMAVIMO FORMA

**TYRIMAS „Plautine hipertenzija sergančių pacientų dešiniojo skilvelio geometrijos, funkcijos ir morfologijos bei plautinės arterijos dydžio ir standumo vertinimas magnetinio rezonanso tyrimu“**

**(Nr. 1, versija 2, 2015-04-20)**

#### **Asmens informavimo formos tikslas ir paskirtis**

##### **Gerbiamas (-a) paciente,**

*Šioje formoje pateikta Jums skirta informacija apie Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje, Kauno klinikose vykdomą biomedicininį tyrimą. Šiame dokumente bus aptariamos tyrimo atlikimo priežastys, mokslinio tyrimo procedūros, nauda bei galima rizika, galimi nepatogumai bei kita svarbi informacija.*

*Jeigu nuspręsite dalyvauti, paprašysime Jūsų pasirašyti šią sutikimo formą. Savo parašu Jūs patvirtinate, jog sutinkate dalyvauti tyrime bei tyrimo metu vykdyti gydytojo tyrėjo ir tyrimo komandos nurodymus.*

*Neskubėkite ir atidžiai perskaitykite šį dokumentą. Jeigu nesupratote kokio nors žodžio ar teiginio, būtinai užduokite visus iškilusius klausimus tyrimą vykdančiam gydytojui ar kitiems tyrimo komandos nariams. Prieš priimdami sprendimą, galite pasitarti su šeimos nariais, draugais ar kolegomis bei gydančiu gydytoju ar skyriaus vadovu.*

##### **Planuojamo biomedicininio tyrimo sritis, tikslas, pagrindimas ir kita svarbi informacija apie tyrimą**

*Plautinė hipertenzija gali išsivystyti esant įvairioms klinikinėms situacijoms. Tai sunki klinikinė būklė reikalaujanti savalaikės diagnostikos bei profesionalaus gydymo. Šiai ligai diagnozuoti bei gydymo efektyvumui vertinti šiuo metu taikomas visas spektras diagnostinių metodų, tai širdies echoskopija, dešinėsios širdies kateterizacija, spiroergometrija, šešių minučių ėjimo testas, kraujo tyrimai bei širdies magnetinis rezonansas. PH sergantiems pacientams yra taikomas specifinis gydymas, kurio efektyvumą galima vertinti visais aukščiau išvardintais tyrimo metodais, tačiau šiuo metu moksliniai tyrimai rodo, jog gydymo efektyvumo sekimas širdies magnetinio rezonanso tyrimu gali anksčiau nustatyti būklės blogėjimą nei kiti metodai, tad sistemingai atliekant širdies magnetinį rezonansą bus galima anksčiau reaguoti į pokyčius ir skirti papildomą gydymą.*

*Šio tyrimo tikslas – ištirti pacientus sergančius plautine hipertenzija (PH) ir nustatyti naujų magnetinio rezonanso (MR) parametrų vertę širdies*

*pakitimams vertinti, šių parametų kitimą medikamentinio gydymo metu ir įtaką ligos prognozei*

*Naujausi vaizdiniai širdies tyrimai, tokie kaip širdies magnetinio rezonanso tyrimas leidžia labai tiksliai nustatyti širdies dalių, audinio pokyčius, stambiųjų kraujagyslių būklę. Tikimasi, jog gauti rezultatai sudarys sąlygas išsamiai ištirti PH sergančius pacientus, sekti jų gydymo eigą, bus anksčiau pastebėti ligos eigos pokyčiai, o atsižvelgiant į širdies MR duomenis bus galima anksčiau koreguoti gydymą ir taip atitolinti klinikinės būklės pablogėjimą.*

*Šio biomedicininio tyrimo metu bus tiriami pacientai, sergantys plautine hipertenzija, kuriems numatomas specifinis gydymas ir yra gydomi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje, Kauno klinikose, kardiologijos, pulmonologijos bei reumatologijos klinikose.*

*Šis biomedicininis tyrimas truks 2 metus, Jūs jame dalyvausite 2 metus nuo šios formos pasirašymo datos.*

*Jums bus atliekamos šios procedūros: šešių minučių ėjimo testas, širdies echoskopija, spiroergometrija, NT-proBNP tyrimas, dešinėsios širdies kateterizacija bei širdies magnetinio rezonanso tyrimas. Visi aukščiau išvardinti tyrimai bus atliekami kas 4 mėnesius dvejus metus, tad šio biomedicininio tyrimo metu viso Jūs būsite tiriamas 7 kartus.*

*Į šį biomedicininį tyrimą planuojame įtraukti apie 100 pacientų, gydomų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje, Kauno klinikose, kardiologijos, pulmonologijos bei reumatologijos klinikose, kuriems diagnozuota plautinė hipertenzija.*

*Šį mokslinį tyrimą vykdo Lietuvos sveikatos mokslų universiteto doktorantė, radiologijos klinikos gydytoja radiologė **Lina Padervinskienė**, vadovaujant kardiologijos klinikos profesorei **Eglei Ereminienei**. Tai yra ne pelno siekiantis mokslinis tyrimas, kurio vykdymui techninę įrangą, skiria Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė.*

### **Mokslinis tiriamasis planuojamo tyrimo pobūdis**

*Svarbu suprasti, kad nors klinikinio tyrimo metu Jums bus atliekamos diagnostinės procedūros, sveikatos patikrinimai, klinikinis (biomedicininis) tyrimas iš esmės skiriasi nuo įprastos (kasdieninės) klinikinės praktikos. Įprastos (kasdieninės) klinikinės praktikos tikslas yra Jus (t. y. konkretų asmenį, konkretų pacientą) išgydyti ir/ar pagerinti Jūsų sveikatos būklę. Pagrindinis klinikinio (biomedicininio) tyrimo tikslas yra gauti naujų medicinos mokslo žinių, kurios ateityje gali pasitarnauti kitų šia liga sergančių pacientų sveikatai. Kitaip tariant, tiesioginė nauda Jūsų sveikatai nėra pagrindinis šio tyrimo tikslas.*

## **Kokie asmenys pasirenkami dalyvauti tyrime (pagrindiniai įtraukimo kriterijai)**

*Į tyrimą kviečiami asmenys, sergantys PH, kuriems planuojamas arba yra taikomas specifinis gydymas.*

*Jūs kviečiame dalyvauti klinikiniame tyrime, kadangi Jūs atitinkate pagrindinius įtraukimo į tyrimą kriterijus. Įtraukimo į tyrimą kriterijai yra šie:*

*a) Jums yra nustatyta PH*

*b) Jums yra reikalingas gydymas dėl PH.*

## **Tikimybė patekti į skirtingas tiriamųjų grupes bei dalyvavimo šiose grupėse ypatybės**

*Paskirstymą į grupes vykdo tyrėjai, atsižvelgiant į Jūsų medicininius duomenis. Jums savanoriškai sutikus dalyvauti biomediciniame tyrime bus naudojami Jūsų demografiniai (t.y. amžius, lytis, išsilavinimas ir pan.) ir medicininiai duomenys.*

*Šiame tyrime dalyvaujantys asmenys bus suskirstyti į grupes:*

*1 gr. Plautinė arterinė hipertenzija (PAH),*

*2 gr. PH susijusi su kairiosios širdies liga,*

*3 gr. PH susijusi su plaučių ligomis ir/ar hipoksija,*

*4 gr. Lėtinė tromboembolinė plaučių hipertenzija,*

*5 gr. Nežinomos kilmės ir/ar kelių faktorių sukelta PH.*

*Visiems tiriamiesiems bus atliekami šie tyrimai:*

*1. Širdies magnetinio rezonanso tyrimas,*

*2. Šešių minučių ėjimo testas*

*3. Širdies echokardiografinis tyrimas,*

*4. NT-proBNP tyrimas,*

*5. Dešinėsios širdies kateterizacija*

## **Biomedicininio tyrimo nauda Jums**

*Jums bus sudarytas nuodugnus tyrimų planas, kuriuo remiantis bus galima tiksliau nustatyti klinikinę būklę, stebėti gydymo efektyvumą ir greičiau reaguoti į būklės blogėjimą.*

## **Dalyvavimo tyrime nutraukimas**

*Dalyvavimas tyrime yra savanoriškas. Jūs turite teisę atsisakyti dalyvauti tyrime, o pradėjęs dalyvauti, galite bei kada iš jo pasitraukti. Jūsų sprendimas atsisakyti dalyvauti ar nutraukti dalyvavimą niekaip neįtakos Jums teikiamos sveikatos priežiūros ir gydymo kokybės.*

## **Galimi gydymo būdai, jei asmuo atsisakytų dalyvauti tyrime (alternatyva)**

*Jūs neprivalote dalyvauti šiame tyrime tam, kad gautumėte pagalbą. Jūsų sprendimas atsisakyti dalyvauti ar nutraukti dalyvavimą niekaip neįtakos Jums teikiamos sveikatos priežiūros.*

## **Kaip asmeniui reikės dalyvauti tyrime, kiek papildomų procedūrų bus atliekama tyrimo metu ir kiek jų būtų atliekama, jei tiriamasis nedalyvautų tyrime**

*Šio biomedicininio tyrimo metu Jums reikės atvykti į LSMU Kauno klinikas kas 4 mėnesius. Kiekvieno atvykimo metu Jus apžiūrės gydytojas, kuris nukreips tolimesniems tyrimams. Jums bus atliekami šie tyrimai kiekvieno apsilankymo metu: širdies magnetinio rezonansas, šešių minučių ėjimo testas, širdies echoskopija, spiroergometrija, NT-proBNP tyrimas, dešinėsios širdies kateterizacija. Pacientams, nedalyvaujantiems biomedicininiame tyrime širdies magnetinio rezonanso tyrimas bei dešinėsios širdies kateterizacija rutiniškai kas keturis mėnesius nėra atliekami, jie atliekami tik klinikinio pablogėjimo metu.*

## **Galimi tyrimo nepatogumai ir žala**

*Tiriamieji žalos nepatirs, kadangi numatyti tyrimai yra atliekami pagal indikacijas bei yra kliniškai ir moksliai pagrįsti.*

*Širdies magnetinio rezonanso tyrimas yra labai tikslus vaizdinis tyrimas, leidžiantis įvertinti ne tik dešiniojo skilvelio struktūrą ir funkciją, bet ir nustatyti širdies raumens fibrozinį audinį, jo dydį ir vietą bei plautinės arterijos dydį ir standumą. Tyrimo metu Jūs būsite paguldytas ant nugaros, turėsite gulėti ramiai, nejudėti, vykdyti kvėpavimo komandas. Siekiant nustatyti miokardo fibrozinio audinio vietą ir dydį, tyrimo metu į periferinę kraujagyslę Jums bus sušvirkščiama gadolinio turinčios kontrastinės medžiagos. Šiam tyrimui specialaus pasiruošimo nereikia. Šio tyrimo trukmė 1–1,5 val. Širdies magnetinio rezonanso tyrimo (ŠMRT) metu galimas uždary patalpų baimės priepuolio pasireiškimas, kontrastinės medžiagos švirkštimas į kraujagyslę gali sukelti skausmą ar kraujosruvą, retais atvejais – infekciją. Gadolinio turinčios kontrastinės medžiagos švirkštimo metu gali pasireikšti alerginės reakcijos, tokios kaip bėrimai, pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas, sumišimas, dusulys, nemalonus jausmas krūtinėje, širdies plakimas, alerginis šokas. Ypatingai retais atvejais sergantiems pacientams sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu po kontrastinės medžiagos suleidimo gali pasireikšti sunki sisteminė liga (sisteminė nefrogeninė fibrozė), todėl asmenys, sergantys sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu į šį tyrimą įtraukiami nebus.*

*Šešių minučių ėjimo testas bus atliekamas remiantis Amerikos Krūtinės Draugijos gairėmis. Šešių minučių ėjimo testas tai fizinis testas nesukeliantis neigiamo poveikio. Šiam tyrimui papildomai pasiruošti nereikia. Šio tyrimo trukmė 6 min. Šis tyrimas neturi jokių galimų komplikacijų.*

*NT-proBNP – laboratorinis tyrimas, atliekamas širdies funkcijos nepakankamumui nustatyti, rekomenduojamas ūminio ir lėtinio širdies nepakankamumo diagnostikos ir gydymo gairėse (Europos kardiologų draugijos*

rekomendacijos, 2012 m). NT-proBNP tyrimas atliekamas iš kraujo mėginio. Šiam tyrimui specialaus pasiruošimo nereikia.

Spiroergometrija – širdies ir kvėpavimo funkcijos krūvio mėginys – saugus, neinvazinis tyrimo metodas. Šiam tyrimui specialaus pasiruošimo nereikia. Šio tyrimo trukmė 20-30 min.

Širdies echoskopija – tai saugus, neinvazinis ultragarsinis tyrimo metodas, skirtas širdies būklės, mechaninės veiklos ir pakitimų stebėjimui. Tyrimo metu Jūs būsite paprašytas atsigulti ant kairiojo šono, tyrėjas ultragarsinį daviklį pridės prie krūtinės laštos sienos ir atlikdamas įvairius matavimus tiksliai įvertins dešinėsios širdies dydžio ir funkcijos parametrus. Šiam tyrimui specialaus pasiruošimo nereikia. Šio tyrimo trukmė 20-30 min. Tyrimo metu galimas diskomfortas dėl drėgnos kambario temperatūros želė aplikacijos, ultragarsinio daviklio spaudimo prie krūtinės laštos sienos.

Dešinėsios širdies kateterizacija (DŠK) – invazinis tyrimo metodas, kurio metu matuojami hemodinaminiai parametrai. Tyrimo metu per šlaunies veną Jums bus įvestas kateteris, širdies veikla bus nuolat monitoruojama elektrokardiografu. Prieš tyrimą būsite prašomas nevalgyt 8 val. Prieš procedūrą, jei vartojate antikoaguliantus, reiks juos nutraukti, bus koreguojami kraujo krešumai, tikrinami INR, SPA ir skiriami MMMH (mažos molekulinės masės heparinas), norint išvengti komplikacijų dėl kraujavimo iš punkcijos vietos. Kitos labai retos komplikacijos: širdies ritmo sutrikimai, širdies tamponada, sumažėjęs kraujo spaudimas, infekcija, embolija oru, venos trombozė, plaučių arterijos plyšimas. Šio tyrimo trukmė 30–45 min.

Įvykus komplikacijai Jums nedelsiant bus suteikta kvalifikuota medicininė pagalba.

Dalyvaudami šiame tyrime Jūs galite patirti ir kitų nepatogumų, t. y. sugaišite laiko vykdami į tyrimo vietą ar pildydami tyrimo klausimynus.

### **Žalos, patirtos dalyvaujant tyrime, atlyginimas (draudimas)**

Pagrindinis tyrėjas yra apdraustas Pagrindinio tyrėjo ir biomedicininų tyrimų užsakovų civilinės atsakomybės privalomuoju draudimu. Tai reiškia, kad Jūs turite teisę į žalos sveikatai ir/ar neturtinės (moralinės) žalos, patirtos dalyvaujant šiame tyrime, arba atsiradusios kaip šio tyrimo pasekmė, atlyginimą. Su draudimo taisyklėmis ir draudimo poliso kopija galite susipažinti tyrimo vietoje, pas gydytoją tyrėją. Jei manote, kad tyrimo metu patyrėte žalą, kreipkitės į gydytoją tyrėją.

**Išlaidų, kurias tiriamieji patyrė dėl biomedicininio tyrimo, apmokėjimas**  
Dalyvavimas tyrime yra savanoriškas, todėl už dalyvavimą tyrime Jums sumokėta nebus. Išlaidos, kurias patirsite dėl dalyvavimo šiame tyrime (pvz., kelionės, maitinimosi vizito dieną) taip pat kompensuojamos nebus.

## **Pašalinimo iš tyrimo aplinkybės ir kriterijai**

*Tyrimą vykdančias gydytojas turi teisę bet kuriuo metu sustabdyti tyrimą ar Jūsų dalyvavimą jame, jeigu nesilaikysite gydytojo tyrėjo nurodymų arba Jūsų sveikatos būklė stipriai pablogės. Iš tyrimo pašalintas būsite ir tuo atveju, jeigu neatvyksite į suplanuotus vizitus.*

## **Tiriamųjų konfidencialumas ir asmens duomenų apsauga**

*Jei sutiksite dalyvauti šiame biomediciniame tyrime, gydytojas tyrėjas bei visa tyrimo komanda, rinks (tiek iš Jūsų asmeniškai, tiek iš Jūsų medicininės dokumentacijos) ir naudos tyrimui atlikti reikalingą informaciją apie Jus (pavardė, vardas, gimimo data, telefono numeris, gyvenamosios vietos adresas, diagnozė, tyrimų ir apžiūrų rezultatai). Surinkti sveikatos duomenys bus užkoduoti, t.y. Jūsų tapatybės pagal juos nustatyti nepavyks. („Užkoduoti“ reiškia, kad dokumentuose bus nurodomas ne Jūsų vardas ir pavardė, o specialus numeris, kurį susieti su Jūsų asmeniu galės tik gydytojas tyrėjas). Visa informacija bus užrašoma specialiai klinikiniam tyrimui sudaromuose elektroniniuose ir „popieriniuose“ dokumentuose ir saugoma tyrimo centre 15 metų po tyrimo pabaigos. Tiek laiko saugoti duomenis įpareigoja teisės aktai dėl duomenų kokybės ir kontrolės užtikrinimo. Vėliau Jūsų asmens duomenys bus sunaikinti tyrimo centro nustatyta tvarka. Su surinkta koduota informacija susipažinti galės šį tyrimą vykdančios tyrėjos, tyrimus kontroliuojančios institucijos (pvz., Valstybinis ir regioninis Bioetikos komitetai), tyrimo konsultantai. Tyrimo gydytojai surinktus duomenis naudos tik šio klinikinio tyrimo tikslais.*

*Jūs turite teisę susipažinti, kokie duomenys apie Jus buvo surinkti, taip pat galite reikalauti juos ištaisyti, sunaikinti ar sustabdyti savo asmens duomenų tvarkymo veiksmus, jei nuspręsite pasitraukti iš tyrimo anksčiau numatyto laiko. Tuomet tyrėjai neberinks apie Jus naujos informacijos, tačiau neįsipareigoja sunaikinti iki tol surinktų duomenų.*

## **Informacija kontaktams**

*Jūs turite teisę bet kuriuo metu užduoti su tyrimu susijusius klausimus – nedvejodami kreipkitės į gydytoją tyrėją **Lina Padervinskienę**. Gydytojui tyrėjui galite paskambinti telefonu 8 (659) 00878 arba parašyti elektroniniu paštu padervinskiene@gmail.com. Dėl savo, kaip tyrimo dalyvio teisių, galite kreiptis į Lietuvos bioetikos komitetą, tel. 8 (5) 2124565, į Vilniaus regioninį biomedicininį tyrimų etikos komitetą, tel. 8 (5) 2686998 arba Kauno regioninį biomedicininį tyrimų etikos komitetą, tel. 8 (37) 326889.*

**INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA**  
**TYRIMAS „Plautinė hipertenzija sergančių pacientų dešiniojo skilvelio geometrijos, funkcijos ir morfologijos bei plautinės arterijos dydžio ir standumo vertinimas magnetinio rezonanso tyrimu“**  
**(Nr. 1, versija 2, 2015-04-20)**

- Aš patvirtinu, kad perskaičiau ir supratau aukščiau pateiktą informaciją, turėjau galimybę užduoti klausimus ir apsispręsti, ar noriu dalyvauti šiame tyrime.
- Aš suprantu, kad mano dalyvavimas yra savanoriškas ir galiu bet kuriuo metu pasitraukti iš tyrimo be jokios priežasties.
- Aš suprantu, kad tam tikros mano medicininių dokumentų dalys gali būti peržiūrėtos atsakingų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto radiologijos, kardiologijos, pulmonologijos, reumatologijos klinikų asmenų ir tai yra susiję su mano dalyvavimu tyrime. Šiems asmenims aš suteikiu leidimą priėti prie mano medicininių duomenų ir suprantu, kad ši informacija bus konfidenciali.
- Aš suprantu, kad paskelbtuose tyrimo rezultatuose nebus jokių konkrečių mano asmeninių duomenų.

Aš, \_\_\_\_\_, perskaičiau aukščiau pateiktą tekstą ir sutinku dalyvauti biomediciniame tyrime.

Parašas \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Su biomediciniu tyrimu bei informuoto asmens sutikimo forma supažindino:

Vardas, pavardė, profesinė kvalifikacija

\_\_\_\_\_

Parašas \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_





**KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS**  
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, A. Mickevičiaus g. 9, LT 44307 Kaunas, tel. (+370) 37 32 68 89; el.paštas: kaunorbtek@lsmuni.lt

### LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2015-06-05 Nr. BE-2-23

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: "Plautinė hipertenzija sergančiųjų dešiniojo skilvelio geometrijos, funkcijos ir morfologijos bei plautinės arterijos dydžio ir standumo vertinimas magnetinio rezonanso tyrimu"	
Protokolo Nr.:	1
Data:	2015-04-20
Versija:	2
Asmens informavimo forma	Nr. 1, versija 2, 2015-04-20
Pagrindinis tyrėjas:	Prof. Eglė Ereminienė
Biomedicininio tyrimo vieta:	VšĮ LSMUL Kauno klinika,
Įstaigos pavadinimas:	Eivenių g. 2, LT-44001, Kaunas
Adresas:	

#### Išvada:

Kauno regioninio biomedicininis tyrimų etikos komiteto posėdžio, įvykusio 2015 m. gegužės mėn. 8 d. (protokolo Nr. BE-10-5) sprendimu pritarė biomedicininio tyrimo vykdymui.

Mokslinio eksperimento vykdytojai įsipareigoja: (1) nedelsiant informuoti Kauno Regioninį biomedicininis Tyrimų Etikos komitetą apie visus nenumatytus atvejus, susijusius su studijos vykdymu, (2) iki sausio 15 dienos – pateikti metinį studijos vykdymo apibendrinimą bei, (3) per mėnesį po studijos užbaigimo, pateikti galutinį pranešimą apie eksperimentą.

Kauno regioninio biomedicininis tyrimų etikos komiteto nariai			
Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1.	Prof. Romaldas Mačiulaitis	Klinikinė farmakologija	taip
2.	Prof. Edgaras Stankevičius	Fiziologija, farmakologija	taip
3.	Doc. Eimantas Peičius	Filosofija	taip
4.	Dr. Ramunė Kasperavičienė	Kalbotyra	taip
5.	Med. dr. Jonas Andriuskevičius	Chirurgija	taip
6.	Agnė Krušinskaitė	Teisė	taip
7.	Prof. Skaidrius Miliauskas	Pulmonologija, vidaus ligos	ne
8.	Med. dr. Rokas Bagdonas	Chirurgija	ne
9.	Eglė Vaižgelienė	Visuomenės sveikata	taip

Kauno regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas dirba vadovaudamasis etikos principais nustatytais biomedicininis tyrimų Etikos įstatyme, Helsinkio deklaracijoje, vaistų tyrinėjimo Geros klinikinės praktikos taisyklėmis.

Pirmininkas



Prof. Romaldas Mačiulaitis

prof. E. Ereminienė  
Informacija  
2016-05-09



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

GAUTA  
2016 m. 05 mėn. 09 d.  
Nr. 2177-681

VALSTYBINĖ DUOMENŲ APSAUGOS INSPEKCIJA

Lietuvos sveikatos mokslų universitetui  
A. Mickevičiaus g. 9, 44307 Kaunas  
(registruoti laišku)

Pagr. tyrėja prof. E. Ereminienė

**SPRENDIMAS  
DĖL LEIDIMO LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETUI  
ATLIKTI ASMENS DUOMENŲ TVARKYMO VEIKSMUS**

2016 m. balandžio 29 d. Nr. 2R-2805 (2.6-1.)  
Vilnius

Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija, išnagrinėjusi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto pateiktą 2016-04-20 Pranešimą dėl išankstinės patikros Nr. DVT2-553 (toliau – Pranešimas) (Inspekcijoje gauta 2016-04-22, reg. Nr. 1R-3092) dėl asmens duomenų tvarkymo mokslinio medicininio tyrimo tikslu,

**n u s t a t ė,**

kad Pranešime nurodyti asmens duomenų tvarkymo veiksmai atitinka Lietuvos Respublikos asmens duomenų teisinės apsaugos įstatyme nustatytus asmens duomenų tvarkymo ir duomenų subjektų teisių įgyvendinimo reikalavimus bei numatytos tinkamos organizacinės ir techninės duomenų saugumo priemonės.

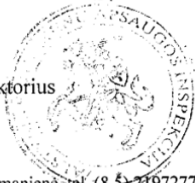
Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija, vadovaudamasi Lietuvos Respublikos asmens duomenų teisinės apsaugos įstatymo 33 straipsniu, Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos direktoriaus 2006 m. vasario 2 d. įsakymu Nr. 1T-6 patvirtintų Išankstinės patikros atlikimo taisyklių 11 ir 18.1 punktais,

**n u s p r e n d ž i a**

Lietuvos sveikatos mokslų universitetui išduoti leidimą atlikti Pranešime nurodytų asmens duomenų apie sveikatą tvarkymo mokslinio medicininio tyrimo „Plautinė hipertenzija sergančiųjų dešiniojo skilvelio geometrijos, funkcijos ir morfologijos bei plautinės arterijos dydžio ir standumo vertinimas magnetinio rezonanso tyrimu“ tikslu veiksmus.

Šis sprendimas Administracinių bylų teisenos įstatymo nustatyta tvarka per vieną mėnesį nuo jo įteikimo dienos gali būti skundžiamas Vilniaus apygardos administraciniam teismui.

Direktorius



A. Šulinskas

dr. Algirdas Kunčinas

D. Almanienė, tel. (8 5) 2197277, el. p. dovile.almaniene@ada.lt  
V. Šulinskas, tel. (8 5) 2197267, el. p. valdas.sulinskas@ada.lt

Biudžetinė įstaiga  
A. Juozapavičiaus g. 6  
LT-09310 Vilnius

Tel. (8 5) 279 1445  
Faks. (8 5) 261 9494  
El. p. ada@ada.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi  
Juridinių asmenų registre  
Kodas 188607912

# CURRICULUM VITAE

**PADERVINSKIENĖ LINA, M.D**

**Email:** lina.padervinskiene@lsmuni.lt

## **EMPLOYMENT**

### **Radiologist**

Hospital of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Clinics  
Department of Radiology, 2014 June – present

### **Assistant**

Lithuanian University of Health Sciences  
Department of Radiology, 2013 September – present

## **EDUCATION**

### **PhD Student**

Lithuanian University of Health Sciences,  
September 2014 – November 2019

### **Medical Resident Officer**

Hospital of Lithuanian University of Health Sciences  
September 2008 – June 2014

### **Medical Internship**

Kaunas County Hospital  
August 2007 – July 2008

### **Medical Doctor**

Kaunas University of Medicine  
Master degree in Medicine  
September 2001 – June 2007

## **EXPERIENCE**

### **The European Respiratology Society Short Term Research Training Fellowship**

VU University Medical Centre, Department of Pulmonary Medicine,  
Amsterdam, Netherlands

September 2016 – December 2016

### **Observership in Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging**

VU University Medical Centre, Amsterdam, Netherlands

2015 January

### **Fellowship in Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging**

Heart Hospital, London, Great Britain

March 2012 – May 2012

SCMR Introductory Cardiovascular Magnetic Resonance Course, Level  
2 Cardiovascular Magnetic Resonance Training certificates acquired

### **Fellowship in Cardiovascular Imaging**

University of Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Italy

December 2011 – February 2012

## PADEKA

Dėkoju likimui, kad suteikė galimybę sutikti mokslo vadovę – prof. dr. Eglę Ereminienę, kuri savo šiluma, parama ir begaliniu atsidavimu buvo visus doktorantūros metus šalia. Jūs esame mano didžiausias atradimas šiame kelyje.

Dėkoju mokslo konsultantams prof. dr. Skaidriui Miliauskui ir prof. dr. Algidui Basevičiui – be Jūsų paramos ir konstruktyvių patarimų doktorantūra nebūtų buvusi tokia sklandi.

Dėkoju kardiologijos skyriaus doktorantėms Birutei Gumauskienei ir Aušrai Krivickienei bei bendrosios praktikos slaugytojai Vilijai Preikšienei, statistikos ekspertei Irenai Nedzelskienei, kurios patarimais ir konkrečiais darbais padėjo tiriant pacientus, rašant tezes, straipsnius, o per ilgą bendro darbo laiką juk tapom bičiulėmis.

Dėkoju radiologijos klinikos rezidentams Pauliui Šimkui ir Grytei Galnaitienei, kurie skirdami savo brangų laiką, padėjo organizuoti pacientų ištyrimą bei duomenų kaupimą, taip pat aktyviai dalyvavo rengiant mokslines tezes.

Dėkoju radiologijos klinikos technologams Laimučiai, Daivai, Laimai, Audronei už pagalbą atliekant ŠMRT tyrimus.

Dėkoju visiems pacientams už jų kantrybę ir supratingumą, be kurių šis darbas nebūtų įvykęs. Tikiuosi, kad mūsų darbas suteiks visokeriopą naudą, kokią tik gali suteikti gydant žmones, esant šiai sudėtingai ligai.

Dėkoju draugams dr. Severinai Šedienei, doc. Antanui Jankauskui ir dr. Deimantei Hoppenot visuomet tikėjusiems, padėjusiems, patarusiems.

Nuoširdžiai dėkoju tėveliams Audronei ir Albinui už suteiktą galimybę būti šiame pasaulyje. Jūs laikėte už rankos, kai buvo sunku ir džiaugėtės kartu net ir mažiausiais laimėjimais. Taip pat dėkoju uošviams Ilonai ir Edmundui, kurie visada buvo visapusiškai supratingi.

Esu dėkinga savo vyrui Evaldui ir vaikučiams: Erdvilui, Tautvilei ir Radvilei. Jūs esame mano stiprybė, ramybė, prasmė ir viltis.

Dėkoju visiems nepaminėtiems, bet tokiems pat svarbiems, kurie įkvėpė, nukreipė, atskleidė, padėjo, patarė.

Taip pat dėkoju likimui už sunkumus, kurie grūdino, stiprino ir be kurių šis darbas nebūtų toks, koks yra dabar.