

Plautinės hipertenzijos etiopatogenezė ir klasifikacija

Skaidrius Miliauskas, Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: plautinė hipertenzija, klasifikacija, dešinės širdies pusės kateterizavimas.

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiama plautinės hipertenzijos etiopatogenezė bei pateikiama naujausia klasifikacija.

Plautinė hipertenzija – vidutinio spaudimo plaučių arterijose padidėjimas ≥ 25 mm Hg – patvirtinama atliekant dešinėsios širdies kateterizavimą. Ši hemodinaminė ir patofiziologinė būklė nustatoma sergant daugeliu ligų. Pagal plaučių kapiliarų pleištinį spaudimą (angl. *pulmonary wedge pressure, PWP*), plaučių kraujagyslių pasipriešinimą (angl. *pulmonary vascular resistance, PVR*), širdies indeksą (angl. *cardiac output, CO*) skiriamos įvairios hemodinaminės kategorijos (1 lentelė).

Plaučių hipertenzijos klasifikacija ženkliai pasikeitė nuo 1973 metų, kai Venecijoje įvyko Pasaulio sveikatos organizacijos surengta pirminės plautinės hipertenzijos konferencija. Pirminėje klasifikacijoje buvo skiriamos tik dvi plautinės hipertenzijos formos: pirminė ir antrinė (priklausomai nuo to, ar nustatyta priežastys ir rizikos veiksniai). Po 25 metų antroji konferencija įvyko Prancūzijoje, Eviane, kur buvo priimta penkių plautinės hipertenzijos grupių (panašių patologiniais, klinikiniais požymiais ir gydymo galimybėmis) klasifikacija – plati, išsamesnė klasifikacija, leidusi pradėti klinikinius tyrimus gerai apibrėžtose ligonių grupėse. Šių tyrimų rezultatas – aštuoni plautinei hipertenzijai gydyti aprobuoti vaistai. Trečiasis

pasaulinis plautinės hipertenzijos kongresas įvyko 2003 metais Venecijoje. Būtent šiame renginyje nutarta atsisakyti termino „antrinė plautinė hipertenzija“ kaip labai netikslaus, nepadedančio diagnozuoti bei gydyti, o vietoje „pirminės plaučių hipertenzijos“ pasiūlytas ir vartojamas terminas „idiopatinė“. Kitas didelis pasikeitimas buvo tas, kad Venecijos kongrese plaučių venų okliuzinė liga (PVOL) ir plaučių kapiliarų hemangiomatozė (PKH) iš atskirų grupių perkelta į vieną plaučių arterijos hipertenzijos grupę. 2008 metais paskutinis, ketvirtasis pasaulio plautinės hipertenzijos kongresas įvyko Dana Point, Kalifornijoje. Čia priimta naujausia plautinės hipertenzijos klasifikacija. Šiuo metu plautinė hipertenzija yra klasifikuojama į šešias grupes pagal patologinius, patofiziologinius mechanizmus ir gydymo galimybes (2 lentelė). Reikia pabrėžti, kad, daugėjant vis naujų mokslinių tyrimų duomenų, artimiausiu metu (2013 metais) planuojama priimti naują plautinės hipertenzijos klasifikaciją.

Plautinė hipertenzija atsiranda dėl ryškaus plaučių arterijų sienelių persitvarkymo (sustorėja vidurinis ir vidinis dangalai, yra kompleksinių pleksiforminių pažeidimų). Plaučių venos lieka nepažeistos. Nustatant diagnozę, plautinė hipertenzija dažniausiai jau būna ryški (vidutinis plaučių arterijos spaudimas > 40 mm Hg), ir prognozė priklauso nuo hemodinamikos sutrikimo laipsnio. Dėl nespecifinių simptomų nuo jų pradžios iki diagnostinės kateterizacijos vidutiniškai praeina dveji metai.

PLAUČIŲ ARTERIJOS HIPERTENZIJA

Plaučių arterijos hipertenzija (PAH) (1 grupė) yra reta liga, kuria sergant vidutinis plaučių arterijos spaudimas būna 25 mm Hg ir didesnis; plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas – mažesnis nei 15 mm Hg, širdies indeksas normalus arba sumažėjęs, – šie rodikliai patvirtinami atliekant dešinėsios širdies kateterizavimą. Būdinga prekapiliarinė plautinė hipertenzija nesant kitų prekapiliarinės plautinės hipertenzijos priežasčių (plaučių ligų, lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos ar kitų retų ligų). Klinikinis vaizdas panašus, patologiniai pokyčiai identiški. Pažeidžiamos smulkiosios plaučių arterijos (< 500 μ m skersmens), formuojasi intimos proliferaciniai ir fibroziniai pokyčiai (koncentriniai, ekcentriniai), adventicijos sustorėjimai su vidutinio ryškumo perivaskuliniais infiltratais, kompleksiniai pokyčiai (pleksiforminiai, išsiplėtimai), tromboziniai pokyčiai. Plaučių venos lieka nepažeistos.

1 lentelė. Plautinės hipertenzijos hemodinaminės kategorijos

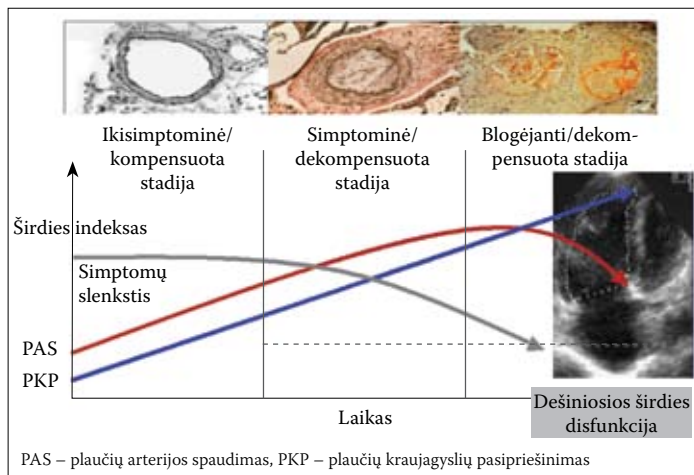
Apibrėžimas	Apibūdinimas	Klinikinė grupė
Prekapiliarinė plautinė hipertenzija	Vidutinis plaučių arterijos spaudimas ≥ 25 mm Hg; plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas < 15 mm Hg Normalus arba sumažėjęs širdies indeksas	1. Plaučių arterijos hipertenzija 3. Plautinė hipertenzija dėl plaučių ligų 4. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija 5. Plautinė hipertenzija esant neiškiems ar keliems išsivystymo mechanizmomams
Pokapiliarinė plautinė hipertenzija	Vidutinis plaučių arterijos spaudimas ≥ 25 mm Hg; plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas > 15 mm Hg Normalus arba sumažėjęs širdies indeksas	2. Plautinė hipertenzija dėl kairės širdies pusės ligų
Pasyvi	Transpulmoninis gradientas (vidutinis plaučių arterijos spaudimas ir vidutinis pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas) ≤ 12 mm Hg	
Reaktyvi (neproporcinga)	Transpulmoninis gradientas < 12 mm Hg	

2 lentelė. Plautinės hipertenzijos klasifikacija

1. Plaučių arterijos hipertenzija:
 - 1.1. Idiopatinė
 - 1.2. Paveldima
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, endoglinas (su įgimta hemoragine teleangiektazija ar be jos)
 - 1.2.3. Nežinoma
 - 1.3. Sukelta vaistų ir toksinų
 - 1.4. Susijusi su:
 - 1.4.1. Jungiamojo audinio ligomis
 - 1.4.2. ŽIV infekcija
 - 1.4.3. Vartų venos hipertenzija
 - 1.4.4. Įgimta širdies liga
 - 1.4.5. Sistozomiazė
 - 1.4.6. Lėtine hemolizine anemija
 - 1.5. Persistuojanti naujagimių plautinė hipertenzija
- 1' Plaučių venų okliuzinė liga arba plaučių kapiliarų hemangiomasė
2. Plautinė hipertenzija dėl kairės širdies pusės ligos:
 - 2.1. Sistolinė disfunkcija
 - 2.2. Diastolinė disfunkcija
 - 2.3. Vožtuvų liga
3. Plautinė hipertenzija dėl plaučių ligos ir/arba hipoksijos:
 - 3.1. LOPL
 - 3.2. Intersticinė plaučių liga
 - 3.4. Kitos plaučių ligos, kai yra mišri restrikcija ar obstrukcija
 - 3.5. Kvėpavimo sutrikimai miegant
 - 3.6. Alveolinė hipoventiliacija
 - 3.7. Nuolatinis buvimas aukštikalnėse
 - 3.8. Raidos sutrikimai
4. Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija
5. Plautinė hipertenzija, kurios mechanizmai neaiškūs ir/arba daugialypiai:
 - 5.1. Kraujo ligos: mieloproliferacinės ligos, splenektomija
 - 5.2. Sisteminės ligos: sarkoidozė, plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė, limfangiomolejomatozė
 - 5.3. Metaboliniai sutrikimai: glikogeno sankaupų liga, Gaucher liga, skyd liaukės sutrikimai
 - 5.4. Kita: naviko obstrukcija, fibrozinis mediastinitas, lėtinis inkstų nepakankamumas, kai taikomos dializės

Normaliomis sąlygomis plaučių arterijose žemą kraujospūdį palaiko endotelis, išskirdamas vazokonstriktines ir vazodilatacines medžiagas. Esant PAH, sutrinka šių mediatorių pusiausvyrą, daugiau gaminama vazokonstriktinių medžiagų, sumažėja vazodilatorių kiekis. Pagrindiniai vazodilatoriai yra arachidoninės rūgšties metabolitas prostaglandinas I₂ (prostaciklinas), kurį gamina endotelio ir lygiųjų raumenų ląstelės, ir azoto oksidas (NO). Prostaciklinas ne tik sukelia vazodilaciją, bet ir slopina trombocitų agregaciją ir lygiųjų raumenų proliferaciją. NO taip pat slopina kraujagyslių lygiųjų raumenų proliferaciją. Svarbiausia vazokonstriktoriaus, skatinantis PAH, yra 21 aminorūgšties peptidas endotelinas-1 (ET-1). Esant PAH, ET-1 koncentracija didėja ir yra atvirkščiai proporcinga plaučių kraujotakai ir širdies indeksui. ET-1 veikia per savo receptorių A ir B (atitinkamai žymimus ETA ir ETB). Suaktyvėję ETA ir ETB receptoriai lygiųjų raumenų ląstelėse sukelia vazokonstriktiją, ląstelių proliferaciją ir hipertrofiją. Priešingai, ETB receptorių stimuliacija ant endotelio ląstelių paviršiaus sąlygoja vazodilatorių gamybą, jie yra susiję su ET-1 pašalinimu iš kraujotakos.

Paveldimą PAH lemia kaulų morfogenetinio proteino II tipo receptoriaus (BMPR2) mutacijos. BMPR2 yra heteromerinio kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelės receptoriaus komponentas, kuris dalyvauja transformuojančio augimo faktoriaus β (TGFβ) receptoriaus sąlygojamuose viduląstelinuose procesuose. Esant BMPR2 mutacijoms, sutrinka signalo transdukcija į kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles ir prasideda kraujagyslių proliferacija. Rečiau



Pav. Plaučių arterijos hipertenzijos eiga

pasitaiko mutacijos, susijusios su į aktyviną panašia kinaze (angl. *activin-like kinase*, *ALK1*), kitu TGFβ receptoriumi, lemiančiu įgimtą hemoraginę teleangiektaziją ir PAH.

Bendrasis sergamumas PAH yra 52 atvejai 1 mln. gyventojų, sergamumas idiopatine PAH – iki 15 atvejų 1 mln. gyventojų. Esant sistemei sklerodermijai, PAH nustatoma 8–16 proc., esant įgimtai širdies ydai – 4–15 proc., o esant ŽIV infekcijai – 0,5 proc. atvejų. PAH – reta liga, bet rizikos grupėse pasitaiko gan dažnai.

Susirgus plaučių arterijos hipertenzija, atsiradus ligos simptomams, iš pradžių didėja plaučių arterijos spaudimas bei plaučių kraujagyslių pasipriešinimas, o širdies indeksas mažėja (pav.). Progresuojant ligai, mažėja širdies indeksas. Ryškėjant širdies dekomensacijai, mažėja spaudimas plaučių arterijoje.

ETIOPATHOGENESIS AND CLASSIFICATION OF PULMONARY HYPERTENSION

SKAIDRIUS MILIAUSKAS, MARIUS ŽEMAITIS
 DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
 LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: pulmonary hypertension, classification, right heart catheterization.

Summary. Etiopathogenesis of pulmonary hypertension have been reviewed and most recent classification presented.

LITERATŪRA

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Card. Vol. 54, No. 1, Suppl 5, 2009.
2. Sitbon O et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002; 40:780-8.
3. Nagaya N, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. Circulation 2000;102:865-870.
4. Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. October 15–17, 1973, Geneva: World Health Organization, 1975.
5. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2001;22:385–91.
6. ESC/ERS Guidelines. European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537. Peacock AJ et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007;30:104-9. Gibbs JSR. Making a diagnosis in PAH. Eur Respir Rev 2007;16:8-12. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1573-1619.
10. Humbert M et al. Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era Circulation. 2010;122:156-163.
11. Gailė N, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 371:2093-100.
12. M. Delcroix et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension: a plea for earlier parenteral prostacyclin therapy Eur Respir Rev 2009; 18: 114, 253–259.