

Vaikų plautinė hipertenzija

Jolanta Kudzytė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: vaikai, plautinė hipertenzija.

Santrauka. Straipsnyje supažindinama su vaikų plautinės hipertenzijos klasifikacija, diagnostika, simptomais, gydymo galimybėmis.

Idiopatinė plaučių arterijos hipertenzija (IPAH), anksčiau vadinta pirmine plautine hipertenzija (PPH), – tai neseniai aprašyta visuma nevisiškai aiškios etiologijos sindromų, keliančių grėsmę gyvybei: vykstanti plaučių kraujagyslių remodeliacija sąlygoja jų pasipriešinimą, didėjantį plaučių arterijos spaudimą, kas lemia dešiniojo skilvelio nepakankamumo požymius, o kartu ir didelį mirtingumą, pranokstantį suaugusiųjų rodiklius. Be specifinio gydymo vaikai išgyvena trumpiau nei suaugusieji (vidutiniškai 8 mėn.), nes vaikų plaučiai dar tebesiformuoja, ir liga progresuoja greičiau, paprastai vaikų būklė pasireiškus ligai esti sunkesnė. Ligos eigą komplikuoja dažnos intraveninės infekcijos, nes nuolat turi būti švirkščiami prostaciklino bei antikoagulantų. Jungtinės Karalystės vaikų plautinės hipertenzijos tarnybos 2009 metų duomenimis, vienerius metus išgyveno 85,6 proc., 3 m. – 79,9 proc., 5 m. – 71,9 proc. PAH sergančių vaikų.

Vaikų plaučių arterijos hipertenzija (PAH) dažniausiai būna sąlygota įgimtų širdies ydų (IŠY) ar yra naujagimių persistuojanti plautinė hipertenzija (NPPH). IPAH dažnumas vaikų grupėje nėra tiksliai žinomas, manoma, kad šeiminės PAH atvejai JAV siekia 5–10 proc. Pasiskirstymas tarp lyčių, vienu studijų duomenimis, vienodas, o kitų – santykiu 1,5 : 1 liga dažnesnė mergaitėms. Mirštamumas priklauso nuo vaiko amžiaus, hipertenzijos laipsnio bei atsako į vazodilatatorius. Mirštama nuo ūminio ar lėtinio dešinėsios širdies nepakankamumo ir dėl jo galimai sukeltų aritmijų. Vaikų IPAH apibrėžiama taip pat kaip suaugusiųjų: vidutinis plaučių arterijos spaudimas > 25 mm Hg ramybės. Manoma, kad vaikams labai svarbūs fizinio krūvio sukelti hemodinaminiai pokyčiai, todėl reikšmingas ir kitas rodmuo – plaučių arterijos spaudimas > 30 mm

Hg po fizinio krūvio. Naujagimių persistentinės plaučių hipertenzijos (NPPH) baigtis gali būti įvairiausia: kūdikiai gali visai pasveikti negydomi vaistais ar mirti naujagimystės laikotarpiu net ir atlikus visas kardiopulmonines intervencijas.

KLASIFIKACIJA

Klasifikacija grindžiama PSO 2003 metais pateiktomis rekomendacijomis. Visi suaugusiųjų plautinės hipertenzijos tipai pagal PSO/Venecijos klasifikaciją gali pasireikšti ir vaikams.

1. Plautinė hipertenzija:
 - 1.1. Idiopatinė plaučių arterijos hipertenzija (IPAH);
 - 1.2. Šeiminė paveldima plaučių arterijos hipertenzija;
 - 1.3. Plaučių arterijos hipertenzija, susijusi su:
 - 1.3.1. kolagenine kraujagyslių liga ir vaskulitu,
 - 1.3.2. pooperacinėmis IŠY (ne ūminė pooperacine PAH, bet vėlyvojo laikotarpio), kurių eiga panaši IPAH,
 - 1.3.3. neoperuotomis IŠY, esant dideliame plaučių kraujagyslių pasipriešinimui nuo gimimo (Eizenmengerio sindromas);
 - 1.4. Plaučių venų okliuzinė liga;
 - 1.5. Naujagimių persistuojanti plautinė hipertenzija (NPPH).
2. Plautinė hipertenzija, susijusi su kairiosios širdies ligomis:
 - 2.1. Kairiosios širdies ligos dėl kardiomiopatijos ir įgimtų kairiosios širdies anomalijų.
3. Plautinė hipertenzija, susijusi su plaučių ligomis:
 - 3.1. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga;

- 3.2. Intersticinė plaučių liga;
- 3.3. Alveolių hipoventiliacija;
- 3.4. Miego apnėja;
- 3.5. Ilgas buvimas aukštikalnėse;
- 3.6. Naujagimių plaučių liga;
- 3.7. Alveolių ir kapiliarų displazija.
4. Trombinės embolijos liga (reta vaikams).
5. Kita (sarkoidozė).

PATOFIZIOLOGIJA

IPAH tiksli patogenezė ir patofiziologija nėra žinomos. Populiariausia teorija – vazokonstrikcijos. Manoma, kad tokie veiksniai kaip hipoksemija, buvimas aukštikalnėse, vaistai, toksinai, autoimuninės ligos turintiems polinkį asmenims sukelia plaučių kraujagyslių pokyčius – susiaurėjimą. Yra hipotezių, kad ligą gali lemti ir sutrikusi vazoaktyvių mediatorių pusiausvyrą, kai vyrauja vazokonstriktoriai. Manoma, kad čia dalyvauja tromboksanas, arachidono metabolitai, prostaciklinas bei kiti endotelio veiksniai.

Spėjama, kad įtakos gali turėti ir koaguliacijos sutrikimai, nes biopsijų, autopsijų, transplantacijų metu plaučių kraujagyslėse randama mikrotrombų. Ar tai pirminiai ar antriniai pokyčiai – neaišku. Tiriamas ir vazoaktyvių medžiagų metabolizmas endotelijoje.

SIMPTOMAI

Vaikams ir kūdikiams pasireiškia simptomai, susiję su mažu širdies išstumiamo kraujo tūriu: blogas apetitas, svorio neaugimas, pykinimas, vėmimas, mieguistumas (letargija), padidėjęs prakaitavimas, tachipnėja, tachikardija, sinkopė. Jei kūdikiams yra atvira ovalioji anga, foramen ovale, dėl nuosrūvio iš dešinės į kairę galima cianozė ramybėje ar fizinio krūvio metu. Paaugliams gali būti ryški dispnėja ir krūtinės skausmas, simptomai, kurie labai būdingi suaugusiems ligoniams.

TYRIMAI

Tyrimų duomenys

Auskultuojant širdį vaikams, girdimas akcentuotas antras tonas, matyti dešiniojo skilvelio išsiplėtimas su krūtinės sienos disfunkcija dėl jo hipertrofijos ir/ar disfunkcijos (ar be jos), regurgitacija pro triburį vožtuvą. Dešinėsios širdies nepakankamumo klinikiniai simptomai – hepatomegalija, periferinė edema bei akrocianozė – kūdikiams pasireiškia retai, o vyresnio amžiaus vaikams – dažniau.

Laboratoriniai tyrimai

Rekomenduojama tirti periferinį kraują, kepenų fermentus, krešėjimo rodiklius, skydliaukės funkciją, serumo klampumą, frakcionuotą plazmos katecholaminą, imunoglobulinus, kraujo dujas, šarmų ir rūgščių pusiausvyrą. Dar turi būti atlikta serumo baltymo

elektroforezė, Hb elektroforezė, ŽIV testas, ENG, anti DNR, ANA, reumatoidinio faktoriaus tyrimai, leukocitų HLA antigenų tipavimas.

Vaizduojamieji tyrimai

Rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą, elektrokardiografiją, dvimatę echokardiografiją, ventiliacijos ir perfuzijos tyrimus dėl trombembolinių ligų, magnetinio rezonanso tyrimą kvėpavimo takams ir plaučių arterijoms įvertinti, radionuklidinę angiografiją dešiniojo skilvelio funkcijai įvertinti.

Kiti tyrimai

Atliktini plaučių funkcijos tyrimai ramybėje ir po fizinio krūvio, miego tyrimas, kurie padeda plautinę hipertenziją atskirti nuo viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijos, pulsoksimetrija.

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Vaikų plautinę hipertenziją reikia atskirti nuo astmos, lėtinės granuliozinės ligos, įgimtos diafragmos išvaržos, bakterinio endokardito, ŽIV, jungiamojo audinio ligų, plaučių hipoplazijos, reumato, sarkoidozės, sisteminės vilkligės, trombinės embolijos. Diferencijuojant PAH, reikėtų pagalvoti apie plaučių venų hipertenziją (dėl kairiosios širdies obstrukcijos), viršutinių kvėpavimo takų obstrukciją, sumažėjusį ventiliacinį pajėgumą, krūtinės ląstos displazijas, plaučių trombinę emboliją, toksines medžiagas (anoreksinės medžiagos, kokainas ir t. t.), vartų venos hipertenziją.

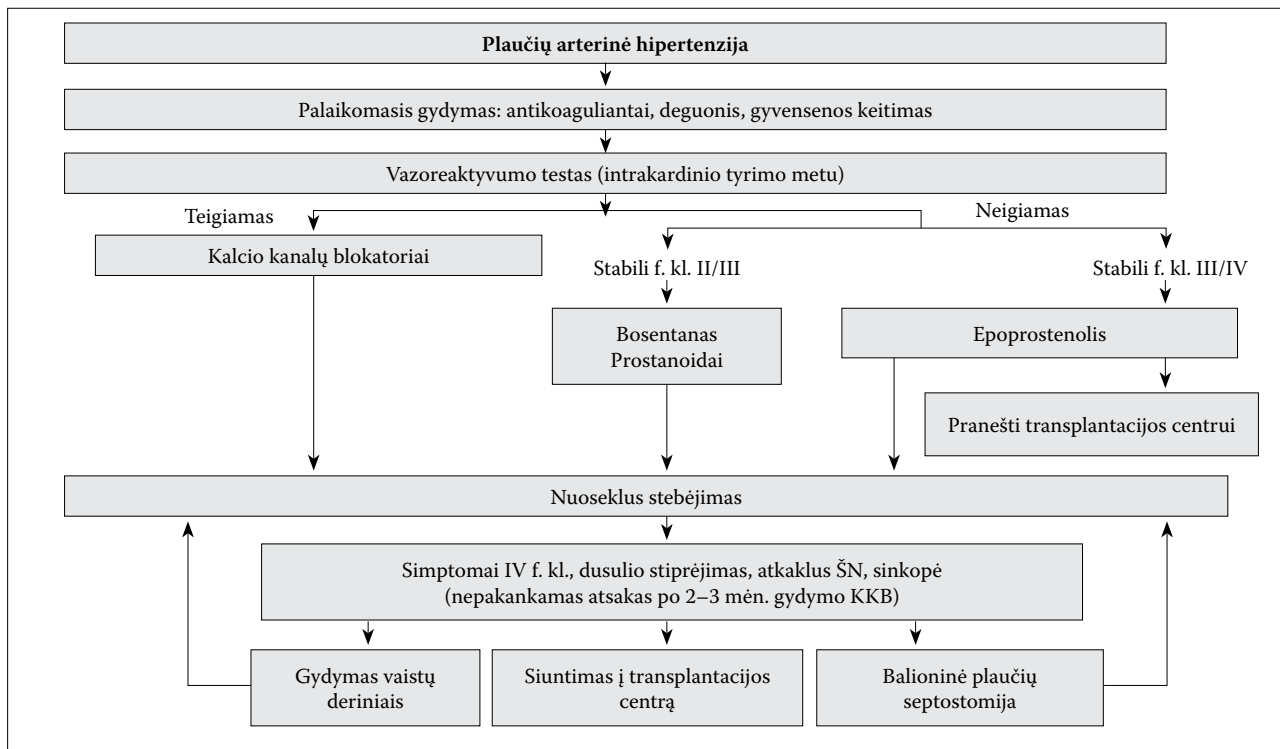
DIAGNOSTINĖS IR GYDOMOSIOS PROCEDŪROS

Tiriant ligonį gali būti atliekama širdies kateterizacija su deguonimi (O₂), įkvėpiamuoju azoto oksidu (NO), prostaciklinu, nifedipinu. Prieširdžių pertvaros balioninė dilatacija atliekama, jei būna sinkopė, susijusi su dešinėsios širdies nepakankamumu. Plaučių biopsija rutiniškai neatliekama, nes diagnozuoti PAH galima ir kitais tyrimo metodais, o šis tyrimas susijęs su kraujavimo rizika. Tiriant biopstatą, PAH atvejais randama plaučių kraujagyslių hipertrofija, intimos fibrozė.

Gydant pacientus tenka intubuoti, ventiliuoti, kateterizuoti centrinę veną, skirti surfaktantą.

NAUJAGIMIŲ PERSISTENTINĖ PLAUTINĖ HIPERTENZIJA

Plautinė hipertenzija – normali vaisiaus būseną, nes dujų apykaita vyksta per placentą, o ne per plaučius. Dešiniojo skilvelio išstumiamas kraujas per arterinį lataką, ductus arteriosus, patenka į aortą, ir tik 5–10 proc. – į plaučių kraujagysles. Vaisiaus plautinę hipertenziją sąlygoja mažas O₂ kiekis, endotelinas-1, leukotrienai, Rhokinazė bei nedaug gaminamų vazodilatorių



Pav. Vaikų plaučių arterinės hipertenzijos gydymo algoritmas

(prostaciklino, NO). Didžiuliai pokyčiai vyksta gimstant: sumažėja plaučių kraujagyslių pasipriešinimas ir 10 kartų padidėja plaučių kraujotaka. Šiuos pokyčius lemia mechaninis plaučių išsipūtimas, juose sumažėja CO₂ ir padaugėja O₂. Be to, paskutinėmis gestacijos dienomis padidėja NO gamyba. Kai kuriems naujagimiams plaučių hipertenzija gimus nesumažėja, ji būna 2–6 iš 1000 išnešiotų naujagimių. Manoma, kad 10–20 proc. naujagimių kvėpavimo nepakankamumas sąlygoja NPPH.

PATOFIZIOLOGIJA

NPPH gali būti 3 tipų:

1. Ūminė plaučių kraujagyslių vazokonstrikcija dėl staigių perinatalinių pokyčių (alveolių hipoksijos dėl plaučių parenchimos ligų (pneumonijos, mekonijaus aspiracijos), hypoventiliacijos sąlygotos asfiksijos ar neurologinių ligų, hipotermijos, hipoglikemijos, hipoplazinių kraujagyslių).
2. Plaučių kraujagyslių pokyčiai be parenchimos pokyčių. Manoma, kad kraujagyslės remodeliuojasi dėl lėtinio streso nėštumo metu ar nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), selektyviųjų serotonino receptorių inhibitorių (SSRI) vartojimo III nėštumo trimestrą.
3. Kraujagyslių hipoplazija dėl plaučių spaudimo (dėl įgimtos diafragminės išvaržos, oligohidramniono, cistinių darinių).

Sunkesniais atvejais pokyčių būna tiek parenchimoje, tiek kraujagyslėse.

PRIEŽASTYS IR POŽYMIAI

NPPH – dažniausiai pasitaiko išnešiotiems naujagimiams. Pasireiškia respiraciniu distresu (asfiksija, maži Apgar balai, mekonijaus aspiracija) ir cianoze 6–12 val. po gimimo. Kai kuriais NPPH atvejais distreso gali nebūti, o tik labili oksigenacija. Dažniausia NPPH priežastis yra mekonijaus aspiracija (25–30 tūkst. naujagimių JAV per metus, iš kurių 1000 miršta). Paprastai mekonijaus aspiruojama su pirmu įkvėpimu gimus, bet sunkesniais atvejais tai įvyksta dar gimdoje. IPAH, arba „juodų plaučių“ hipertenzija, yra antra PPHN priežastis. Autopsijų duomenimis, plaučių kraujagyslių sienelė būna sustorėjusi ir hiperplazavę lygieji raumenys. Viena iš NPPH priežasčių yra NVNU ir SSRI vartojimas trečią nėštumo trimestrą (vartojimas patvirtinamas tiriant mekonijų).

NPPH pasitaiko fenotipiškai normaliems naujagimiams, bet dar dažniau ji būna sergantiems Dauno sindromu. Auskultuojant girdimas akcentuotas II tonas ar šaižus sistolinis ūžesys po regurgitacijos pro triburį vožtuvą.

SERGAMUMAS/MIRŠTAMUMAS

NPPH – naujagimių liga, tačiau, jei ją sukelia bronchopulmoninė displazija, gali būti ir kūdikiams. Prieš 15 metų mirdavo 60 proc. naujagimių, turinčių NPPH, o 15–60 proc. pasireiškėdavo sunki neurologinė simptomatika. Įdiegus ekstrakorporinę membraninę oksigenaciją, mirštamumas sumažėjo iki 30 proc.

GYDYMAS

Duomenys apie vaikų PAH gydymo ypatumus yra labai negausūs, gauti iš mažų neatsitiktinių imčių tyrimų (be kontrolinės grupės). Gydant naujausiais vaistais suaugusiems pacientams pagerėja fizinio krūvio toleravimas, gyvenimo kokybė, pailgėja gyvenimo trukmė, o vaikams gydymo poveikis yra gerokai silpnesnis.

Taigi vaikai gydomi taip:

- Kasmetiniai skiepai nuo gripo.
- Skiepai nuo respiracinio sincitijaus viruso (palivizumabas) kūdikiams.
- Intensyvus kvėpavimo takų infekcijos gydymas, kad sumažėtų ventiliacijos ir perfuzijos pusiausvyros sutrikimas ir hipoksija.
- Intensyviai mažinama hipertermija, kad sumažėtų metaboliniai poreikiai.
- Bet kuri infekcinė liga gali sukelti krizę, kuriai įveikti būtina maksimaliai padidinti vazodilatorių dozes.
- Įkvepiamasis NO.
- Surfaktantas.
- Ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (ECMO).
- **Deguonis, kaip vazodilatorius, reikalingas gydant vaikus net ambulatorinėmis sąlygomis. Vaikams, kuriems dėl sumažėjusios ventiliacijos yra desaturacija miegant, deguonis turi būti tiekiamas naktimis.**
- **Antikoaguliantas varfarinas.**
- **Inotropikas digoksinas.**
- **Vazodilatoriai:**
 - kalcio kanalų blokatoriai nifedipinas;
 - prostaciklino analogai: teprostinalis po oda ar į veną, epoprostenolis, geriamasis beraprostas, inhaliuojamasis iloprostas;
 - endotelino receptorių blokatoriai (antagonistai): bosentan, ambrisentan, sitaksentan (tiriamas);
 - fosfodiesterazės-5 inhibitorius sildenafilis.

LIGOS EIGA IR PROGNOZĖ

Bet kuri prisidėjusi liga gali sąlygoti hipoksemiją ar širdies išstumiamo kraujo tūrio sumažėjimą, kurie gydytini ligoninėje. Dėl ilgalaikių prostaciklino injekcijų į veną dažnai kyla bakterinių komplikacijų, kurias tenka gydyti intraveniniais antibiotikais.

Profilaktikos priemonių, deja, nėra, nes nežinoma ligos etiologija.

5 metus išgyvena net 90 proc. vaikų, kurie „atsako“ į trumpalaikį gydymą vaistais, ir tik 33 proc. – kurie „neatsako“. Pastaraisiais metais, gydant naujesniais vaistais, 5 metus išgyvena jau net 80 proc. į gydymą nereaguojančių vaikų. Jiems indikuotina plaučių transplantacija, bet tai tik paliatyvus gydymas, pakeičiantis vieną ligą kita.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN

JOLANTA KUDZYTĖ

DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: pulmonary hypertension, children.

Summary. Pulmonary arterial hypertension (PAH) in the paediatric age group may be associated with a variety of underlying diseases and contributes significantly to morbidity and mortality. Pulmonary vascular remodeling in this disease leads to high pulmonary vascular resistance and subsequently to progressive right ventricular failure, low cardiac output, and death. Without treatment, median survival in children with PAH has been reported to be less than one year. In recent decades advances in basic pulmonary vascular biology have led to novel therapies for this lifethreatening disease, which include prostacyclin analogues, endothelin receptor antagonists (ERAs) and phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5-inhibitors).

LITERATŪRA

1. Alicija Dranenkienė, Lina Gumbienė. Metodiniai nurodymai „Plautinės hipertenzijos diagnostika ir gydymas“, Vilnius 2009.
2. Berger S. Pulmonary Hypertension, Idiopathic. Updated Mer 25,2010. www.emedicine.com.
3. Park M.K. Pulmonary Hypertension. Pediatric Cardiology for Practitioners, 5th ed. 2008 Mosby
4. Steinhorn R.H. Pulmonary Hypertension, Persistent-Newborn. Updated 2009 sep. www.emedicine.com.
5. Loscalzo J, Miller A.L. Predictors of Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. AccessMedicine from McGraw-Hill, 2010
6. Iheagwara N.L., Thomas T.F. Pharmacologic Treatment of Pulmonary Hypertension. US Pharmacist. 2010
7. Oudiz R.J. Pulmonary Hypertension, Primary. Updated 2010, March www.emedicine.com.
8. Kamangar N., Pirouz S., Sharma S. Pulmonary Hypertension, Secondary. Updated 2010 www.emedicine.com.
9. King W.T., Day R.W. Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension with Simvastatin. Pediatric Pulmonology. 2010.
10. Roofthoof M.T.R, van Loon R.L.E., Berger R.M.F. Management of Pulmonary Arterial Hypertension in Children. Pediatric Respiratory Reviews. 2010, 240-245.
11. Tissot C., Beghetti M. Advances in therapies for pediatric pulmonary arterial hypertension. Expert Rev. Resp. Med. 3(3) 265-282 (2009).
12. Ewet R, Glase S, Optiz Ch. Iloprost in pulmonary hypertension. Expert Rev. Resp. Med. 2(6) 689-702 (2008).
13. Singh TP. Clinical use of sildenafil in pulmonary artery hypertension. Expert Rev. Resp. Med. 4(1) 13-19 (2010).