

# LĒTINĖS TROMBINĖS EMBOLIJOS SUKELTA PLAUTINĖ HIPERTENZIJA

Silvija Zemnickienė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Lėtinės trombinės embolijos sukelta plautinė hipertenzija (LTEPH) – tai atskira plautinės hipertenzijos (PH) forma. Tai reta, tačiau mirtina liga. Ligą sukelia plaučių kraujagysles užkemšantis fibrozinis trombas, dėl ko vystosi smulkiųjų kraujagyslių arteriopatija ir progresuoja plautinė hipertenzija. Pagrindinė ligos priežastis – anksčiau buvusi plaučių arterijų trombinė embolija (PATE). Klinikiniai simptomai nespecifiški, todėl diagnozuoti šią ligą gana sunku. Atskirti LTEPH nuo PH padeda ventiliacijos / perfuzijos scintigrafija (V/Ps) – esant LTEPH, stebimi segmentinės perfuzijos defektai. LTEPH vienintelė iš visų PH formų gali būti gydoma chirurginiu būdu – atliekant plaučių arterijos endarterektomiją (EA). Jei operacinis gydymas negalimas, šiems ligoniams skiriamas medikamentinis gydymas. Negydant ligos, prognozė yra bloga.

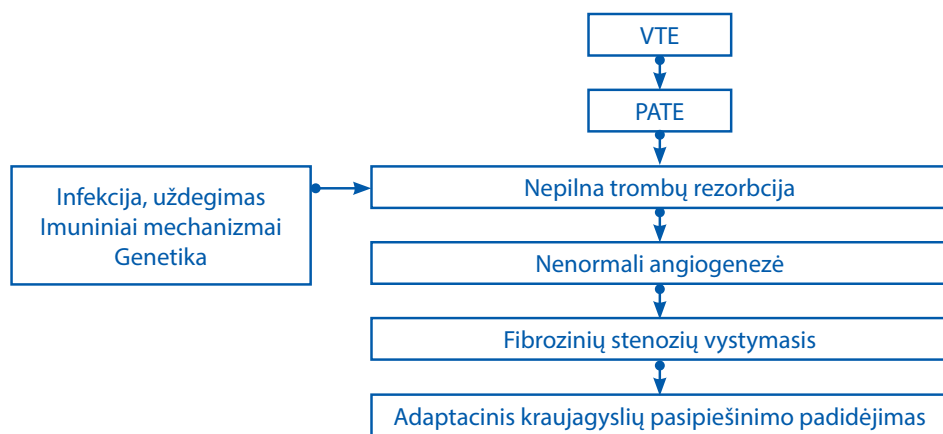
**Epidemiologija.** Manoma, kad LTEPH yra diagnozuojama per retai. Tikslus ligos paplitimas ir dažnis nežinomi, tačiau nurodoma, jog LTEPH išsivysto maždaug 5 iš 1 000 000 gyventojų per metus. Įvykus PATE, per artimiausius dvejus metus tikimybė išsivystyti LTEPH siekia 0,1–9,1 proc. Vidutinis ligonių amžius diagnozuojant LTEPH yra 63 metai, diagnozuojama vienodai tiek vyrams, tiek moterims. Tikslus išgyvenamumas nežinomas, tačiau ligoniai, kuriems yra dešinėsios širdies pusės nepakankamumas, išgyvena vidutiniškai 1,7 metų, o kuriems dešinėsios širdies pusės nepakankamumo nėra, – 4,3 metų.

**Patogenezė.** LTEPH – tai atskira plautinės

hipertenzijos forma, pasireiškianti mechanine plaučių arterijų obstrukcija, kuomet fibrozinis trombas užkemša plaučių arterijos šakas ir pakeičia normalią jos intimą. Dėl mechaninės obstrukcijos padidėja kraujagyslių pasipriešinimas, progresuoja plautinė hipertenzija, dešinėsios širdies pusės nepakankamumas. Tiksliai LTEPH patogenezė vis dar nežinoma, tačiau pagrindine priežastimi laikoma buvusi PATE ar venų trombinė embolija (VTE) (1 pav.). Manoma, kad tam tikras kraujagyslių remodeliacijos sutrikimas (nenormali angiogenezė, pavėluota fibrinolizė, endotelio disfunkcija) lemia nevaisingą trombo suskaidymą. Splenektomija, skydliaukės pakaitinė terapija, navikai, lėtinės uždegiminės ligos (osteomielitas, opinis kolitas) taip pat yra susiję su didesne LTEPH rizika.

## DIAGNOSTIKA

**Klinikiniai simptomai.** Anksti diagnozuoti LTEPH sudėtinga, nes klinikiniai simptomai yra nespecifiški, dažnai jų visai nebūna, kol nėra ryškaus dešiniųjų širdies ertmių perkrovimo ir liga nepažengusi (vadinamasis „medaus mėnesio“ laikotarpis). Simptomai pasireiškia, kuomet daugiau kaip 40 proc. plaučių arterijos kraujagyslių tinklo yra užkimšta. Ligonį vargina progresuojantis dusulys fizinio krūvio metu, nuovargis, kraujo iškosėjimas, trumpalaikis sąmonės praradimas. Simptomai dažniausiai primena anksčiau buvusį PATE epizodą. Visgi nemaža dalis ligonių, kuriems diagnozuojama LTEPH, anksčiau nėra sirgę PATE.



1 pav. Patofiziologinis LTEPH vystymosi mechanizmas.

**Pradiniai tyrimai.** Įvertinus nusiskundimus, dažniausiai pradedama nuo paprastų įprastinių tyrimų. Atliekama krūtinės ląstos rentgenograma, kuri pradinėse ligos stadijose būna be pakeitimų, vėliau stebima padidėjusi širdis, plaučių arterijų išsiplėtimas. Plaučių funkciniai tyrimai dažniausiai būna normos ribose, tačiau kartais galimas lengvo laipsnio dujų difuzijos sutrikimas ar lengvo laipsnio restrikcija. Šie tyrimai, taip pat ir bendras kraujo tyrimas, imunologiniai tyrimai, vidaus organų echoskopija padeda paneigti kitas ligas. Įtariant LTEPH, tikslinga atlikti kraujo BNP tyrimą, kadangi padidėjusi jo reikšmė patvirtina dešiniųjų širdies ertmių nepakankamumą. Elektrokardiogramoje (EKG) gali būti stebimas elektrinės širdies ašies nuokrypis į dešinę, neigiami T danteliai V1–V4, tačiau atrankai dėl LTEPH tai nėra pakankamai specifiskas ir jautrus metodas.

**Širdies ultragarsinis (UG) tyrimas.** Atliekant širdies UG tyrimą stebimas padidėjęs plaučių arterijos sistolinis slėgis ( $> 36$  mmHg), dešiniojo skilvelio hipertrofija, sumažėjusi sistolinė funkcija. Visgi ligoniams, kurie neturi nusiskundimų po anksčiau įvykusios PATE, rutiniškai atlikti širdies UG tyrimą dėl galimos LTEPH nerekomenduojama.

**Ventiliacijos / perfuzijos scintigrafija.**

V/Ps yra pagrindinis tyrimas, kurį rekomenduojama atlikti įtariant LTEPH. Pleišto formos perfuzijos defektas ir normali ventiliacija yra būdingi LTEPH požymiai. Šis metodas taip pat padeda atskirti LTEPH nuo PH (ligoniams, sergantiems PH, V/Ps dažniausiai būna normali). Kuomet V/Ps yra normali, LTPH paneigiama. V/Ps metodo diagnostinis jautrumas yra 96–97 proc., o specifškumas 90–95 proc.

**Dešiniųjų širdies ertmių kateterizavimas.** Jei, atlikus V/Ps, įtariama LTEPH, tolesnis privalomas tyrimas yra dešiniųjų širdies ertmių kateterizavimas. Kateterizuojant nustatytas vidutinis plaučių arterijos slėgis  $\geq 25$  mmHg ir plaučių kapiliarinis pleištinis spaudimas  $\leq 15$  mmHg yra patvirtinantys LTEPH diagnostikos kriterijai.

**Plaučių angiografija (PA).** PA laikomas auksinio standarto metodu patvirtinti LTEPH. PA padeda ne tik diagnozuoti LTEPH, bet ir nustatyti ligos vietą ir išplitimą, parinkti ligonius operaciniam gydymui.

**Kompiuterinės tomografijos angiografija (KTA).** KTa naudojama diferencinei diagnostikai, operabilumui įvertinti kaip V/Ps ir PA papildantis metodas. Juo galima gauti kraujagyslių rekonstrukcinius vaizdus, įvertinti LTEPH komplikacijas (pvz., plaučių arterijų išsiplėtimą).

LTEPH diagnozuojama, kuomet po trijų mėnesių gydymo antikoagulantais ligonio vidutinis plaučių arterijos spaudimas yra  $\geq 25$  mmHg, plaučių kapiliarinis pleištinis spaudimas  $\leq 15$  mmHg ir mažiausiai vienas segmentinis perfuzijos defektas, stebimas ventilacijos / perfuzijos scintigrafijos metu, kompiuterinės tomografijos angiografijos arba plaučių angiografijos metodais.

**Gydymas.** LTEPH yra vienintelė plautinės hipertenzijos forma, kuri gali būti gydoma chirurginiu būdu – atliekant endarterektomiją (EA). Tai vienintelis metodas, kuriuo liga gali būti išgydoma.

**Endarterektomija.** Pirmoji sėkminga EA buvo atlikta 1963 m. Iki jos ligonių, sergančių LTEPH, išgyvenamumas buvo nedidelis. Ligonis, kuriam diagnozuota LTEPH, pirmiausia turi būti įvertinamas dėl operacinio gydymo galimybių. Atliekant EA iš abiejų plaučių arterijų pašalinami trombai kartu su kraujagyslės intima ir media. Daugumai ligonių, atlikus EA, palengvėja simptomai ir pagerėja prognozė. Visgi ne visi ligoniai, sergantys LTEPH, yra tinkami EA. Jei trombai yra proksimalinėse (pagrindinėse, skiltinėse ar segmentinėse) arterijų dalyse – chirurginis trombų pašalinimas įmanomas, tačiau jei trombozė yra distalinėse plaučių arterijos šakose – operacinis gydymas negalimas. Kadangi operacija sudėtinga, atliekama gilios hipotermijos sąlygomis sustabdžius kraujotaką, sunkios gretutinės ligos, toli pažengusi liga yra kontraindikacijos EA. Dėl ligonio operabilumo sprendžiama kiekvienu atveju individualiai, įvertinant naudos ir rizikos santykį. Nurodoma, jog maždaug 37 proc. ligonių, sergančių LTEPH, yra netinkami EA. Galimos komplikacijos operacijos metu – neurologinės (smegenų išemija), reperfuzinis plaučių pažeidimas. Europoje mirštamumas po operacijos siekia apie 4,7 proc., 3 metų išgyvenamumas – 91,2 proc. Nepaisant sėkmingo operacinio gydymo, maž-

daug trečdaliui ligonių gali likti lėtinė PH.

**Medikamentinis gydymas.** Ligoniai, kuriems operacinis gydymas negalimas arba kuriems po operacijos lieka lėtinė PH, gydomi vaistais. Visą gyvenimą skiriami antikoagulantai (dažniausiai vitamino K antagonistai), pagal poreikį diuretikai, deguonis (esant hipoksemijai). Vienintelis, neseniai patvirtintas vaistas LTEPH gydyti yra tirpios guanilatciklazės stimulatorius – **riociguatas**. Klinikiniuose tyrimuose jis pagerino fizinio krūvio toleranciją ir hemodinamikos rodiklius. Kitų vaistų, skiriamų kitos kilmės PH gydyti (bosentanas, iloprostas, sildenafilis ir kt.), veiksmingumas gydant LTEPH nėra įrodytas.

**Kiti gydymo metodai.** Kitas galimas gydymo metodas – balioninis plaučių arterijų plėtimas. Gydymas šiuo metodu svarstomas, kai ligonis yra netinkamas operaciniam gydymui. Visgi komplikacijų dažnis yra didelis, trūksta randomizuotų, didelės imties tyrimų, įrodančių šio metodo naudą. Jei, nepaisant visų galimų gydymo metodų, išlieka sunki simptominė PH, svarstoma dėl plaučių transplantacijos.

**Apibendrinimas.** LTEPH yra atskira PH hipertenzijos forma, kurios etiologija ir gydymo efektas skirtingi. Fizinio krūvio metu dūstantiems ir anksčiau sirgusiems PATE ligoniams reikėtų įtarti LTEPH. Diagnostikai būtini metodai yra ventilacijos / perfuzijos scintigrafija ir dešiniųjų širdies ertmių kateterizavimas. Visi ligoniai, kuriems diagnozuota LTEPH, turi būti įvertinti dėl operacinio gydymo galimybių. Neoperabiliems ligoniams rekomenduojamas medikamentinis gydymas. Visiems ligoniams reikalingas nenutrūkstamas antikoaguliacinis gydymas. Reikalingi išsamesni patofiziologiniai tyrimai ir nauji specifiniai vaistai siekiant sėkmingo LTEPH gydymo.

---

## Literatūra

1. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 246–252.
2. Armini A. Diagnostic advances and opportunities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 253–262.
3. Galie N, Humbert M et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
4. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 263–271.
5. Hoeper MH. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 272–282.
6. Kim NH, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the evolving treatment landscape. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 173–177.
7. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41: 462–468.