

Белодробна артериална хипертония
при болни с болести на
съединителната тъкан

Д-р В. Решкова, дм,

Клиника по ревматология,
УМБАЛ "Св. И. Рилски", София

Дефиниция на БХ

- Белодробна хипертония (БХ) е :
 - хемодинамично и патофизиологично състояние,
 - С повишение на средното белодробно артериално налягане (ПАН) над 25 mmHg в покой,
 - оценено чрез дясна сърдечна катетеризация.

Дефиниция на БАХ

- **Белодробна артериална хипертония (БАХ) е:**
 - клинично състояние,
 - с наличието на прекапилярна БХ при отсъствие на други причини за такава /като БХ в резултат на белодробни заболявания, ХТЕБХ или други по-редки заболявания/.
 - БАХ включва различни форми,
 - които имат сходна клинична картина
 - еднакви патологични промени на микроциркулацията на белите дробове.

Модифицирана клинична класификация на БХ от V световен симпозиум по БХ 2013 г.

1 Белодробна артериална хипертония (БАХ)

1.1 Идиопатична

1.2 Фамилна

BMPR2

ALK1, endoglin (с или без наследственост) хеморагична
телеангиектазия

Неизвестно

1.3 Предизвикана от медикаменти и токсини

1.4 Асоциирана с (АБАХ):

Болести на съединителната тъкан

ХИВ инфекция

Портална хипертония

Вроден сърдечен порок

Шистозомиаза

Хронична хемолитична анемия

•Simonneau et al; JACC (2013)

Модифицирана клинична класификация на БХ от V световен симпозиум по БХ 2013 г.

- 1.5 Персистираща белодробна хипертония на новороденото
- 1.6. Белодробна вено-оклузивна болест и/или белодробна капилярна хемангиоматоза
- 2 Белодробна хипертония, дължаща се на болест на лявото сърце
- 3 Белодробна хипертония, дължаща се на белодробна болест и/или хипоксемия
- 4 Хронична тромбоемболична белодробна хипертония (ХТЕБХ)
- 5 Белодробна хипертония с неясни и/или многофакторни механизми

Патогенеза на БАХ

1

➤ **Рискови фактори и свързани състояния**

• **Колагенни съдови заболявания**

• Вродени сърд. малформации

• Портална хипертония

• HIV инфекция

• Медикаменти и токсини

• Бременност

2

➤ **Съдова увреда**

- Ендотелна дисфункция
- ↓ NO синтеза
- ↓ Prostacyclin продукция
- ↑ Thromboxane продукция
- ↑ Endothelin 1 продукция
- Дисфункция на съдовата ГМ
- Нарушение калиеви канали ($K_{v1.5}$)

3

➤ **Прогресия на заболяването**

• Загубена реакция на опит за лечение с краткодействащите вазодилататори

➤ **Предразположение**

• Абнормен *BMPR2* ген

• ГМ хипертрофия

• Ранна интимална пролиферация

• ГМ хипертрофия

• Адвентициална и интимална пролиферация

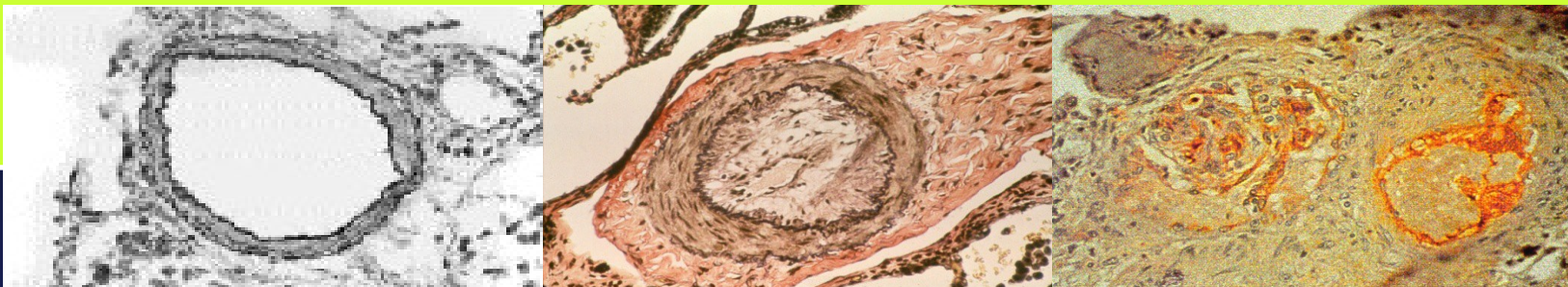
• In situ тромбози



Advanced Vascular Lesion

• **Нормална** • **Обратимо заболяване** • **Необратимо заболяване**

Прогресия на БАХ



• Пресимптомни
компенсирани

• Симптомни/
декомпенсирани

• Влошаващи се/
декомпенсирани

• МО

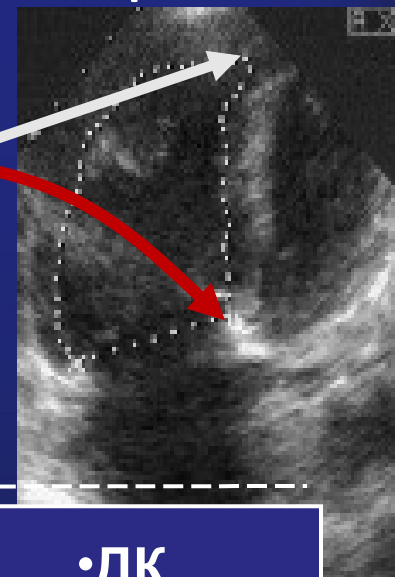
• Праг на
симптоми

• БАН

• БСС

• ДК
дисфункция

• Време



Прогноза при различни видове БХ

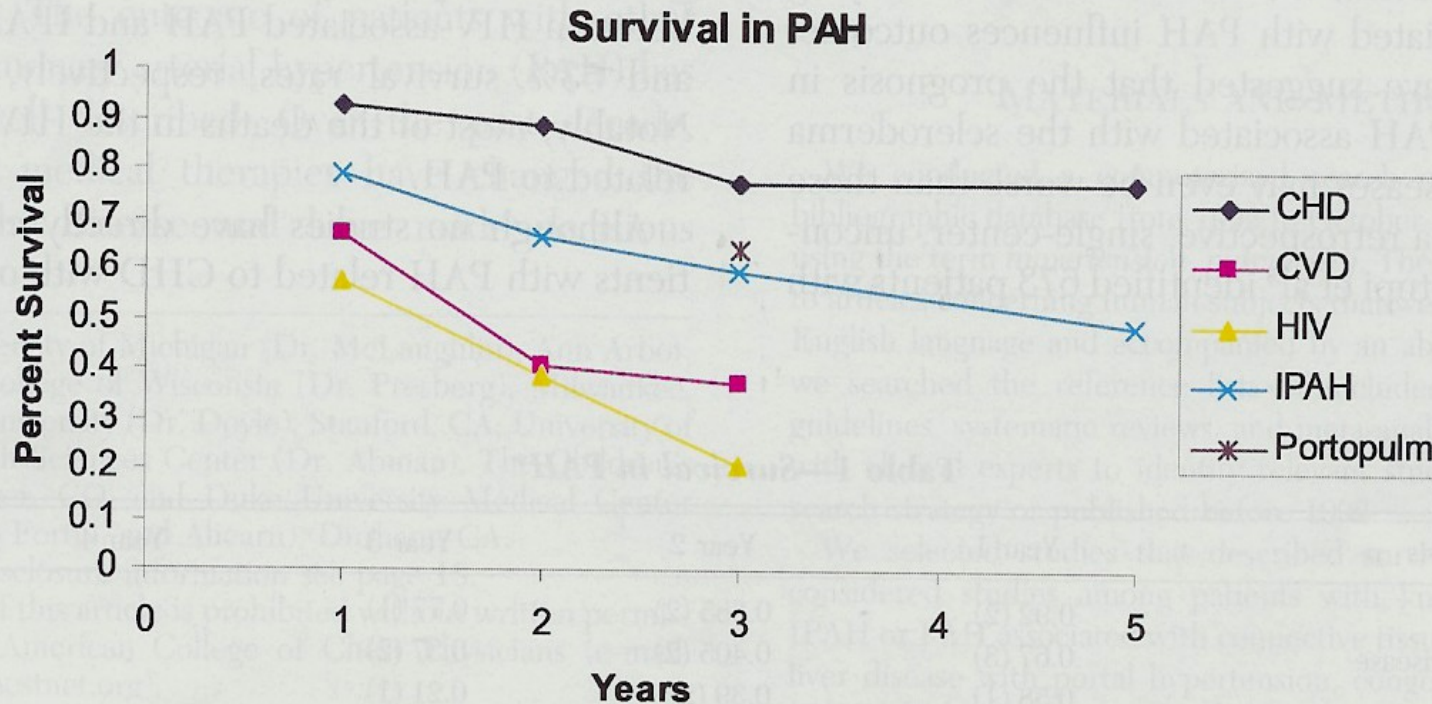


FIGURE 1. Mean survival of patients with PAH based on etiology. CHD = congenital heart disease; CVD = collagen vascular disease; HIV = human immunodeficiency virus related; IPAH = idiopathic pulmonary arterial hypertension; Portopulm = portopulmonary hypertension.

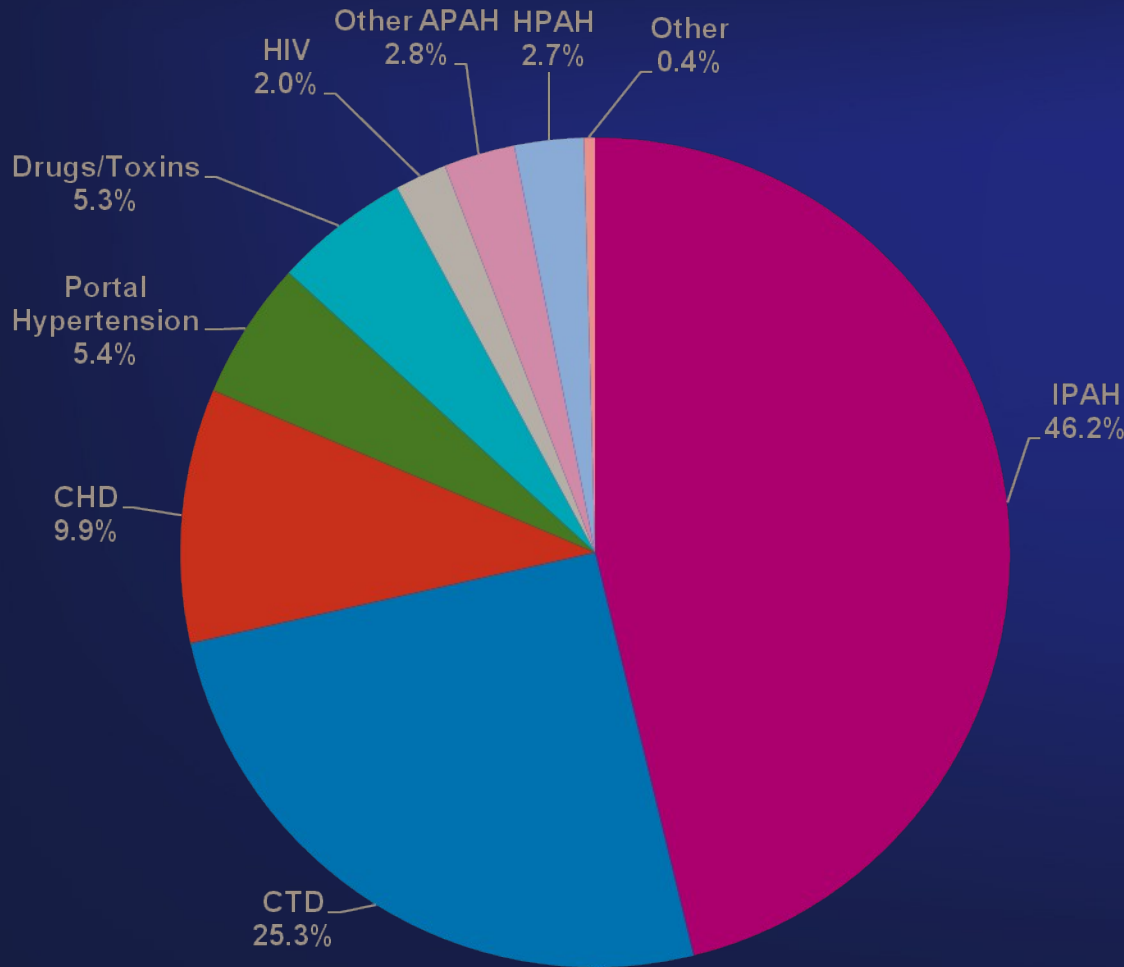
Променящ се профил на пациента с БАХ

- Възрастта на пациентите при диагностициране на БАХ се увеличава. Това може да се дължи на :
- Повишена информираност за болестта и оптимизиран диагностичен процес
- По-голямата част от пациентите с БАХ остаряват, което може да се дължи на:
- Подобрена преживяемост с появата на БАХ-специфичните терапии

Променящ се профил на пациента с БАХ

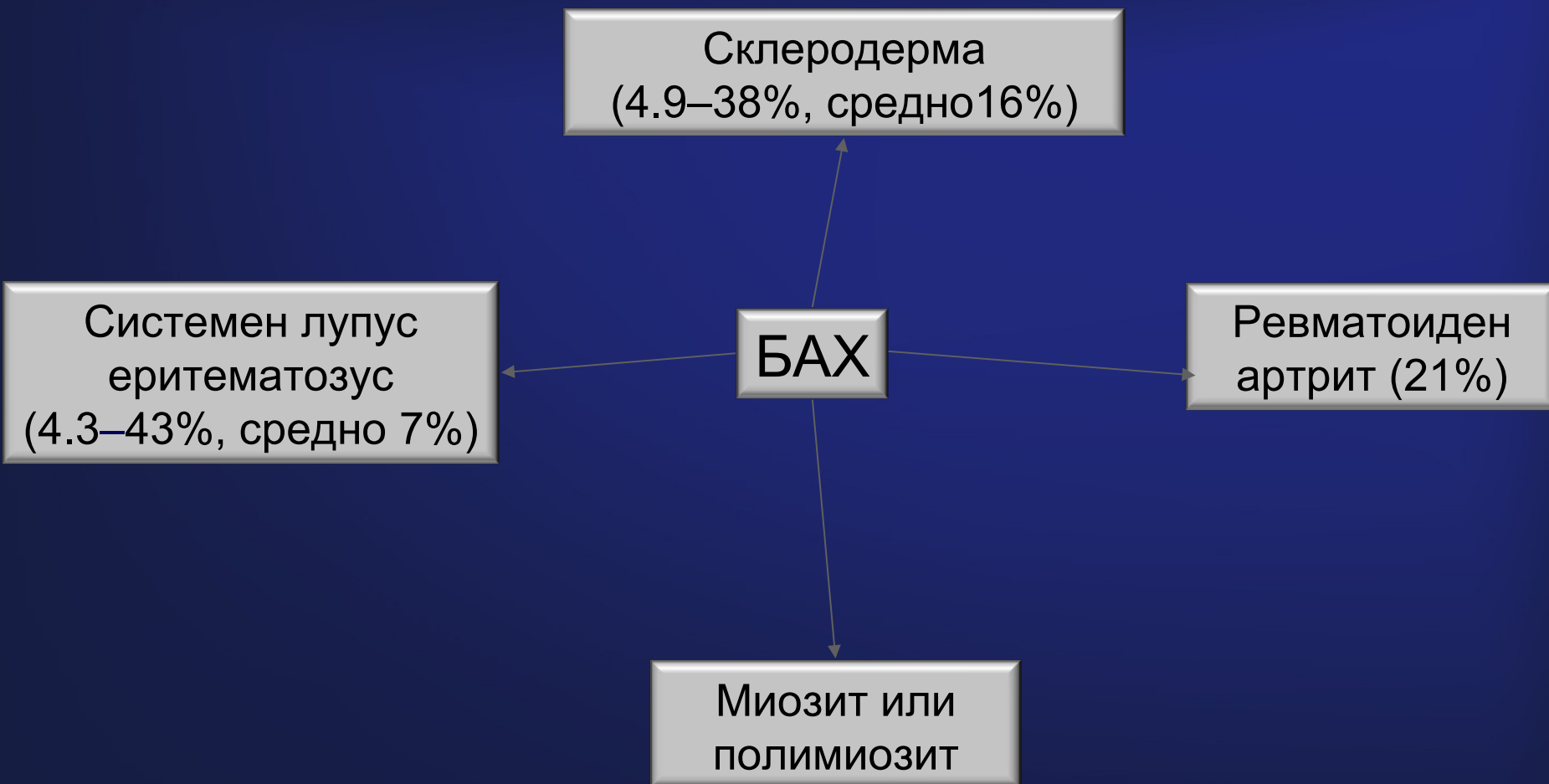
- По-възрастните пациенти с БАХ имат различен фенотип от този на по-младите пациенти, с повече съпътстващи заболявания и по-лоша преживяемост.
- Като се вземе предвид застаряването на пациентската популация, проучванията показват, че преживяемостта пациентите с БАХ във Великобритания и Ирландия се е подобрила.

Регистър REVEAL: БАХ по субтипове



APAH = associated PAH
CHD = congenital heart disease associated PAH
CTD = connective tissue disease associated PAH
HPAH = heritable PAH
IPAH = idiopathic PAH

Връзка между болест на съединителната тъкан и БАХ



Системна Склероза (склеродерма)

- SSc е трето по честота аутоимунно съединителнотъканно заболяване на (след ревматоидния артрит и системния лупус еритематозус).
- SSc е по-честа при жени (4-8:1 жени:мъже).
- Засяга всички расови групи и възрасти.
- Начало на заболяването между 40-50 г. възраст
- Фамилната SSc е рядка.
- Няма доказателства за генетично унаследяване.

Системна Склероза

Класификация

- Ограничена кожна склеродерма (lcSSc)

Феномен на Raynaud в продължение на години

Кожни промени ограничени в ръце, лице, ходила, Анти центромерни антитела (70%)

CREST

Белодробна хипертония (10-15%)

- Дифузна кожна склеродерма (dcSSc)

Феномен на Raynaud последван в рамките на една година от бързо прогресиращи кожни промени (акрални + трункусни)

Анти-ScI-70 (30%), Анти-RNA polymerase III (12-15%)

Ренални кризи, интерстициална белодробна фиброза (ИБФ)

- Overlap синдром
- Пре-склеродерма

Системна Склероза

Класификация

- Локализирана склеродерма
 - Морфреа
 - Линеарна склеродерма
- Склеродерма-подобни синдроми
 - Еозинофилен фасциит
 - Склеромикседема
 - Chronic graft versus host
 - Лекарствено-индуцирана (bleomycin, toxic oil, tryptophan)

Проявления под формата на локализирана и дифузна системна склеродермия (ССк)

Участъци на посиняване на кожата

лССк

дССк

БАХ и ИББ



Бъбречни кризи



ГЕРБ



Засягане на сърцето

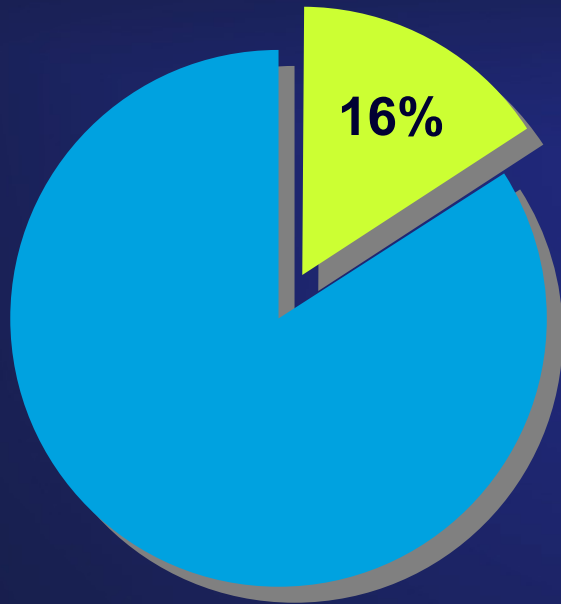


ДЯ



лССк = локализирана ССк ; дССк = дифузна ССк ; ГЕРБ = гастро-езофагеална рефлуксна болест ; ИББ = интерстициална белодробна болест ; ДЯ = дигитални язви

Връзка между БАХ и ССк



- БАХ развиват 16% от пациентите със ССк
- Честота на локализирана ССк \cong дифузна ССк

→ Препоръчва се скрининг за всички пациенти със ССк

Антитела и БАХ

- С ограничена склеродермия и **положителни анти-CENT Ат** има **повишен риск за БАХ**.
- ограничена системна склероза установяват, че няма разлика в честотата на развитие на пулмонална артериална хипертония между болните с (+) анти-CENT Ат и тези с (-) анти-CENT Ат
- Сред пациентите с **положителни анти-CENT Ат** е установена **по-ниска смъртност** в сравнение с тези с положителни анти-Scl-70 или антинуклеоларни антитела

Антитела и БАХ

- Анти-CENT Ат - 16-39% IcSSc; БАХ без белодробна фиброза; протективна роля за склеродермна ренална криза и белодробна фиброза
- Анти-U3RNP Ат - 1-6% dsSSc>lsSSc; миозит/миопатия и БАХ
- Анти-U11/U12RNP Ат - 1.6-5% - Белодробна фиброза
- Анти-U1RNP Ат - 5-35% - Припокриващи синдроми

Имунологично припокриване

- **При ПСС** може да има имунологично припокриване с:
- ДНК – топоизомераза II (Scl-70),
- РНК – полимераза I,
- SCL/PM-overlap-антигенен комплекс,
- нуклеоли (РНК-протеинен комплекс),
- центромери – при CREST-синдром, при overlap между ПСС и първична билиарна цироза, при феномена на Raynaud,
- фибриларни протеини,
- 34kD, богат на аргинин и глицин протеин.

Белодробни прояви при болести на съединителната тъкан

- Интестициална белодробна болест,
- Плеврален излив,
- Белодробна артериална хипертония,
- Диафрагмална дисфункция,
- Белодробни хеморагии,
- Васкулит, тромбемболична болест,
- Аспирационна пневмония



Клинични прояви на Системната Склероза (% болни в хода на заболяването)

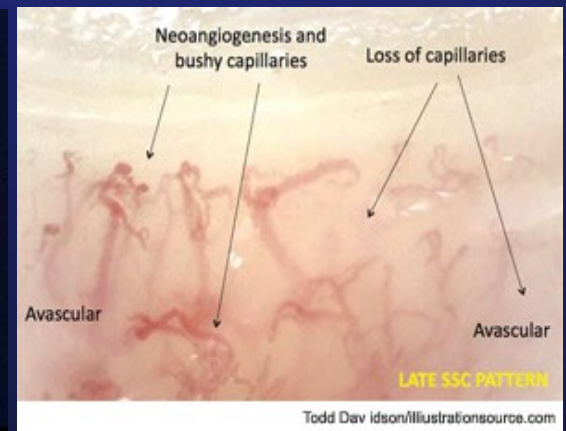
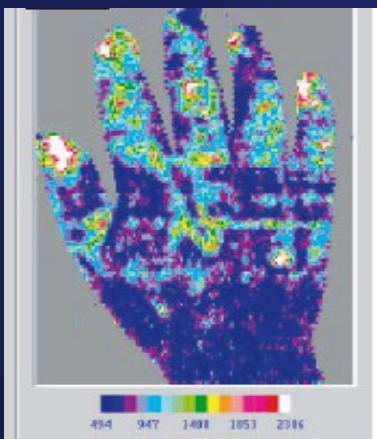
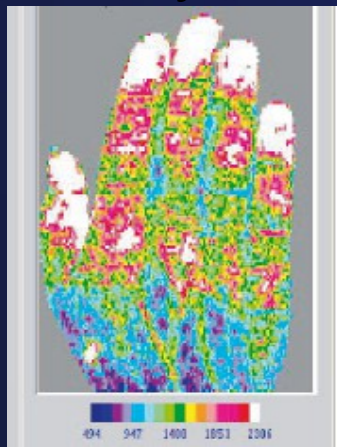
Клиничен признак	Ограничена	Дифузна
Raynaud's	95-100	90-95
Кожно уплътнения	98	100
Подкожна калциноза	50	10
Телеангиектазии	85	40
Артралгия/артрит	40	70
Миопатия	5	50
Езофагеален дисмотилитет	80	80
Белодробна фиброза	35	40
БАХ	10	1

Припокриващи клинични прояви на миопатии/ миозит

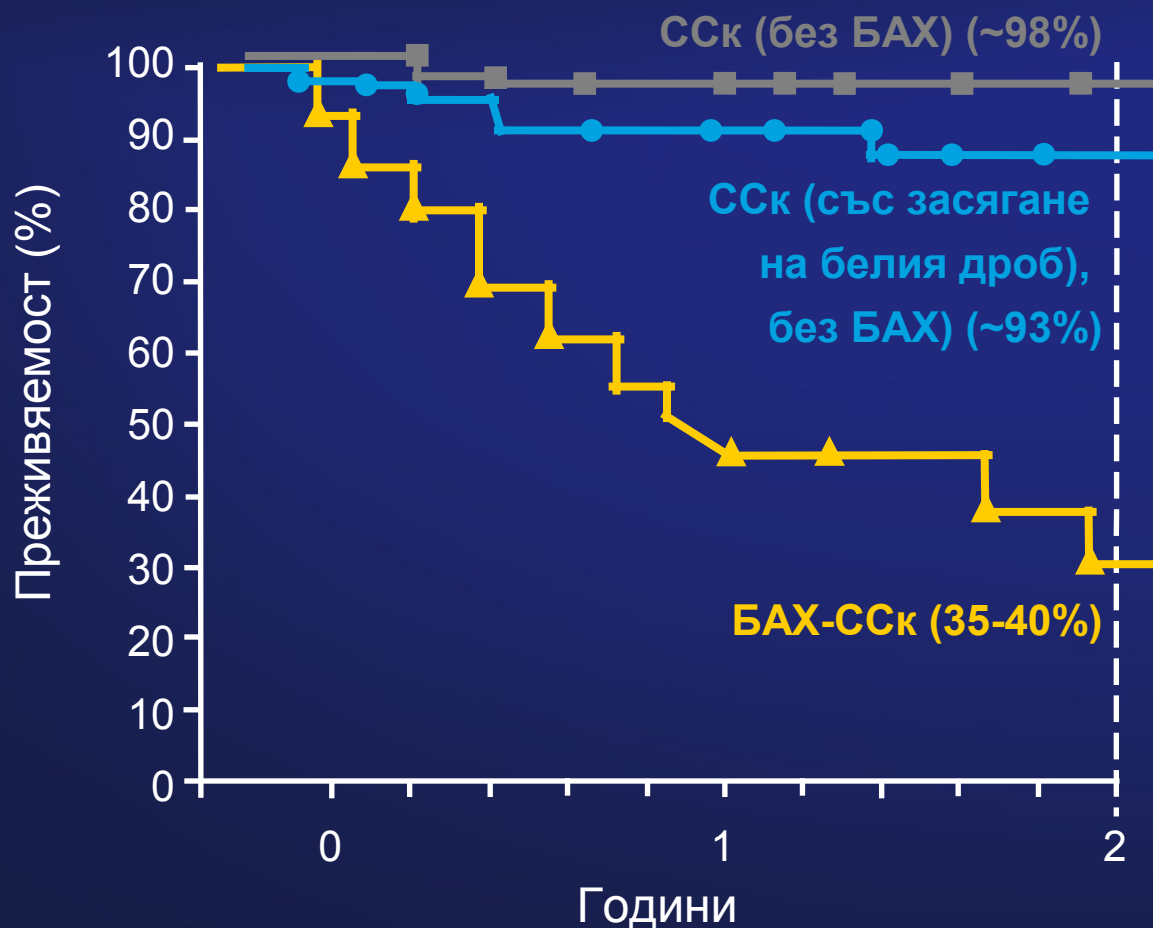
- **Бял дроб – най-често ангажиране след мускулната патология**
- **Интерстициална белодробна болест**
 - неспецифичен интерстициален пневмонит
 - дифузни алвеоларни промени
 - криптогенно организирана пневмония
- **Пулмонална хипертония**
 - Алвеоларни хеморагии
 - Инфекции
 - Лекарствено-индуцирана пулмофиброза (Methotrexate)

Васкулит при болести на съединителната тъкан

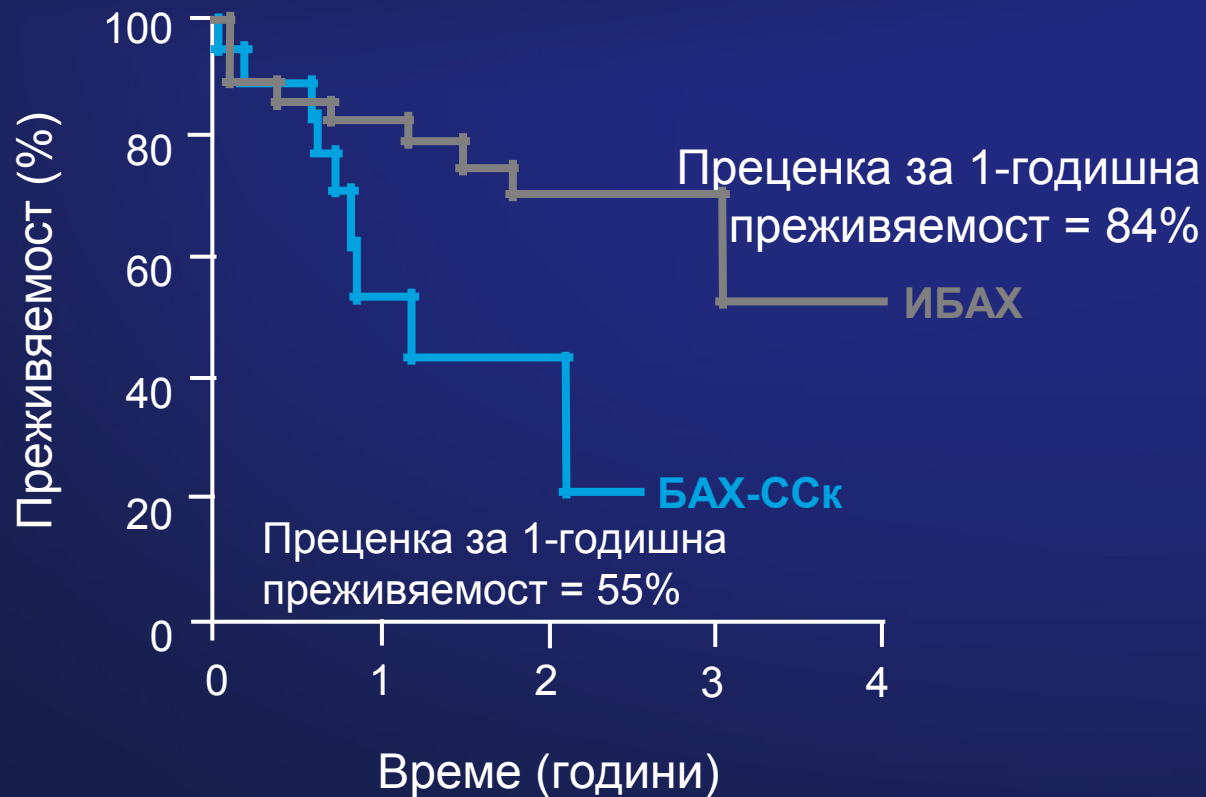
- Феномен на Рейно при 75-96% от болните,
- Микроваскуларни промени, микрохеморагии, аваскуларни зони, гигантски капилляри, редукция на периферното кръвообращение,
- Некротизиращ васкулит,
- Васкулопатия/пулмонална артериална хипертония



БАХ оказва значително влияние върху преживяемостта на пациентите със ССк



Прогнозата за БАХ-ССк е по-лоша, отколкото за други форми на БАХ



Белодробните усложнения са водещата причина за смърт при ССк



Хемодинамична дефиниция на белодробната артериална хипертония

Дефиниция на БАХ:

Средно БАН ≥ 25 mmHg

Прекапилярна БХ: ПКН ≤ 15 mmHg

Посткапилярна БХ: ПКН > 15

ПСС > 3 Wood U (240 dynes.sec.cm⁻⁵)

БАН: белодробно артериално налягане

ПКН: пулмо-капилярно налягане

ПСС: пулмонално съдово съпротивление

Hoeper et al; J Am Coll Cardiol (2013)

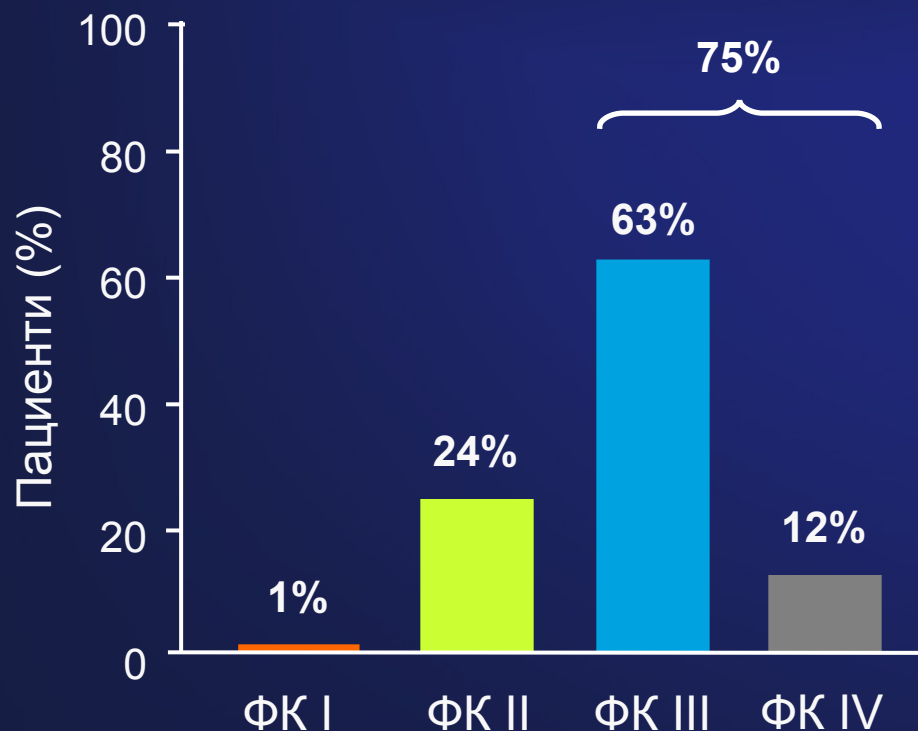
Препоръки за скриниране на БАХ от V световен симпозиум по БАХ 2013 г.

Препоръки за скрининг при високо рисковите популации с БАХ

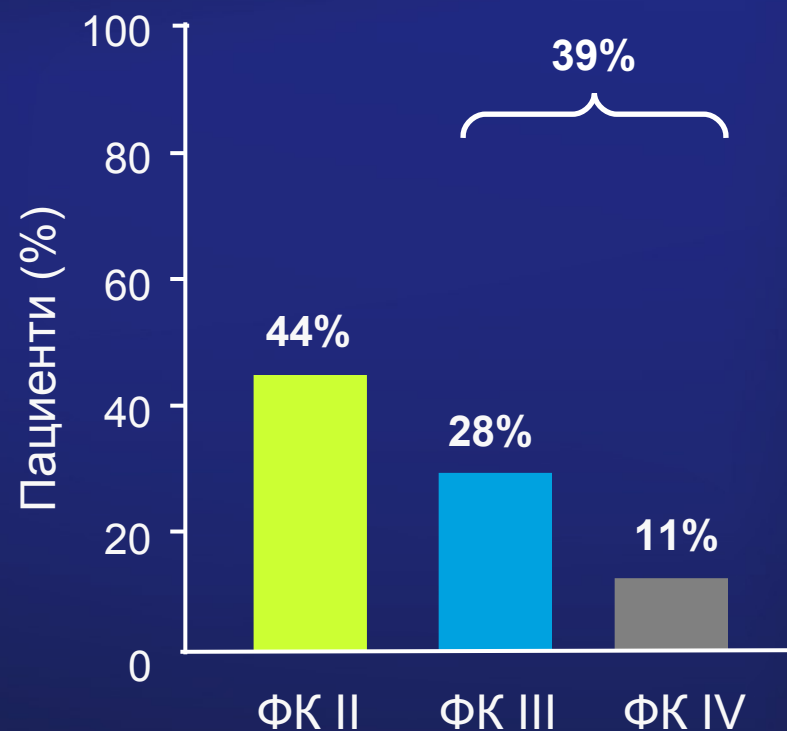
1. Годишен скрининг за БАХ е препоръчителен при асимптомни пациенти със системна склероза и други съединително-тъканни болести.
2. Скринингът включва две стъпки на клиничната оценка – ехоКГ и потвърждаване чрез дясна сърдечна катетеризация при отклонения в средно БАН.
3. Скриниращата програма за пациентите със системна склероза следва да бъде част от протокол или регистър.
4. Пациентите със системна склероза и други съединително-тъканни болести с клинични прояви задължително да бъдат оценени чрез дясна сърдечна катетеризация.

Скринирането е от основно значение за ранното откриване на ИБАХ

Без скриниране

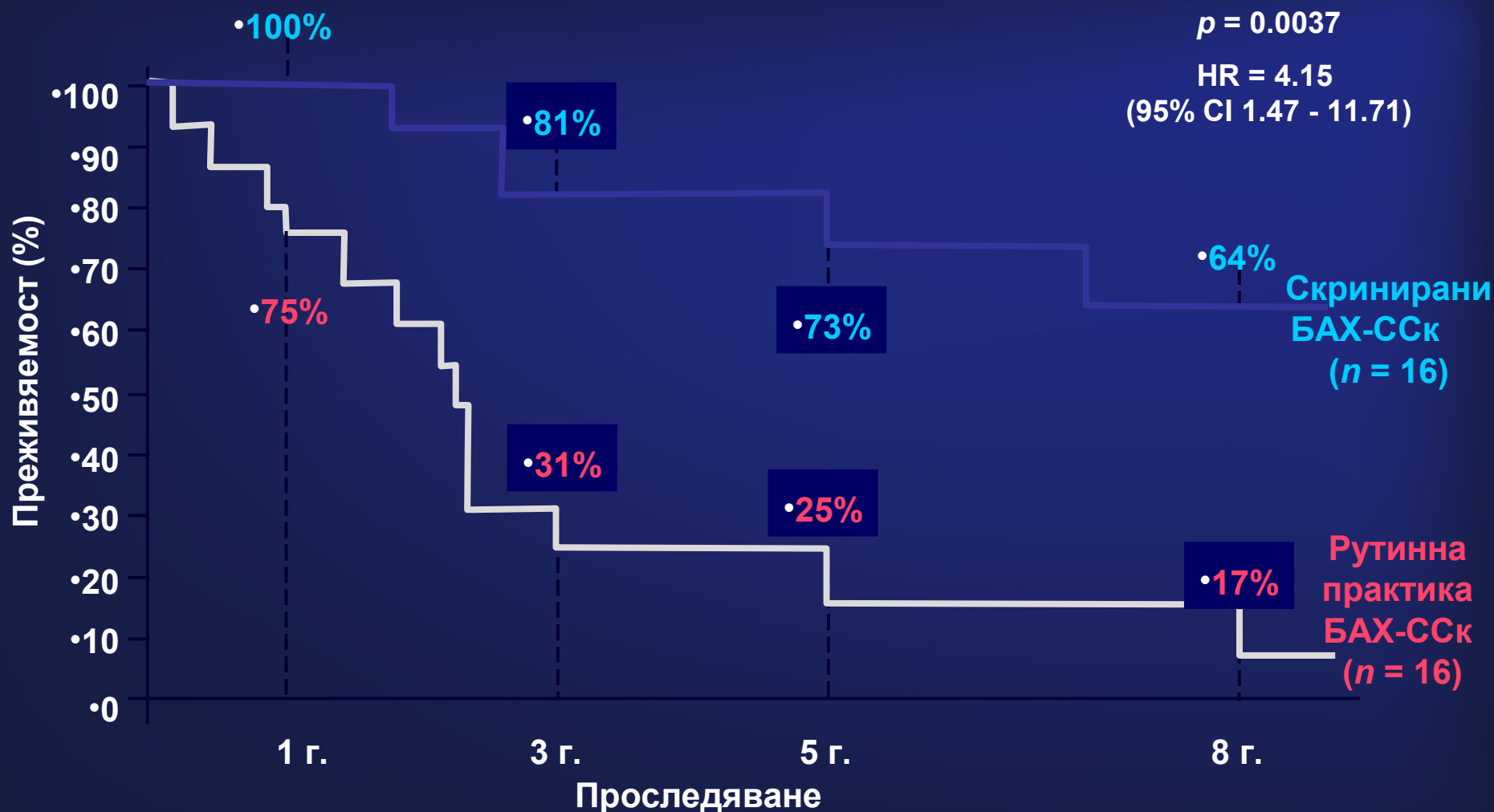


Със скриниране



ФК по СЗО

Прогноза на БАХ-ССк-пациенти при “рутинната” практика и при скриниране



Стъпки при оценка на пациентите със системна склероза

- Първа стъпка:
- 6 не-ехографски параметри:
 - FVC % pred./DLCO % pred.
 - Anti-centromere антитела
 - Телеангиектазии
 - NT-proBNP
 - ЕКГ: дясна сърдечна ос
 - Серумна пикочна киселина



Втора стъпка:

ЕхоКГ

Оценка на TP скорости

да

Трета стъпка

ДСК

да

Is total risk score > 300?

Is total risk score > 35?

Цели на лечението – от V световен симпозиум по БАХ 2013 г.

Показатели	Цели на лечението
Функционален клас	I или II
ЕхоКГ/МРТ на сърце	Нормална/близка до нормалната функция на дясна камера
Хемодинамика	Нормализиране на дясно-камерната функция (налягане в дясно предсърдие < 8 mmHg и сърдечен индекс > 2.5 to 3.0 l/min/m ²)
6-мин.пешеходно разстояние	> 380 to 440 m
Сърдечно-белодробни тестове	Пикова O ₂ консумация > 15 ml/min/kg и вентилаторен еквивалент за CO ₂ < 45 l/min/l/min
Натриуретичен пептид	Нормални стойности

Ранно откриване на БАХ-ССк: Клинични приложения

При наличие на задух

- ЕхоКГ, рентген на бял дроб, ФИД и КТ на бял дроб, за да прецените белодробната фиброза
- Измерване на разстоянието, изминато за 6 минути ходене по равна повърхност (6 MWT)
- Оценка чрез доплерова ехокардиограма
- Оценка на хемодинамиката чрез ехокардиография

Потвърждаване на диагнозата чрез дясна сърдечна катетеризация

- Средно белодробно артериално налягане
- Белодробно артериално налягане на вклиняване
- Белодробно съдово съпротивление
- Сърдечен индекс

Оценка на функционалните признаци за определяне на късен стадий на болестта

- Нарастваща тежест на задуха
- Намален толеранс на физическа активност
- Пресипналост
- Хемоптизис

Настоящи стратегии за контрол и фонова терапия, използвана при БАХ

- Избягване на бременност
- Имунизация срещу грип и пневмококови инфекции
- Повишаване на физикалната рехабилитация под медицински контрол
- Насочване към психосоциална подкрепа в случай на развитие на безспокойство или депресия

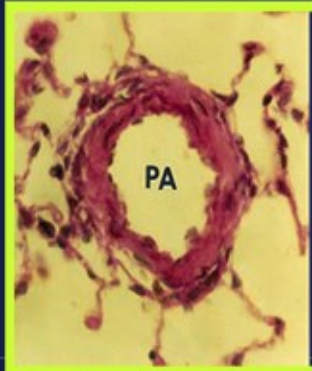
Настоящи стратегии за контрол и фонова терапия, използвана при БАХ

Диуретици	При симптоми на десностранна СН и задръжка на течности
Непрекъснато дългосрочно O ₂	При трайно O ₂ налягане в артериалната кръв <8 kPa (60 mmHg)
Орални антикоагулант и	Да се има предвид при пациенти с иБАХ и наследствена БАХ, както и при БАХ от употреба на анорексигени
Дигоксин	При предсърдни тахиаритмии и при нужда от забавяне на камерната честотат

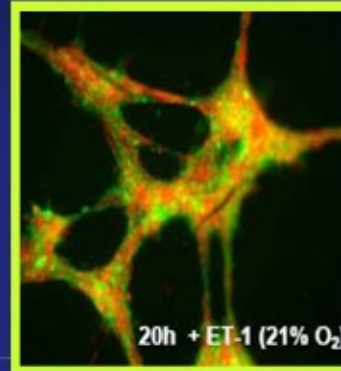
Специфична терапия при БАХ

Лекарствен клас	Примери
Калциеви антагонисти*	amlodipine, diltiazem, nifedipine
Простаноиди	beraprost, epoprostenol, iloprost, treprostinil,
Ендотелин рецепторни антагонисти	ambrisentan, bosentan, macitentan
Инхибитори на фосфодиестераза тип-5	sildenafil, tadalafil
Разтворим guanylate cyclase-стимулатор	riociguat

Ендотелин е ключов медиатор при БАХ



- гладко-мускулни клетки
- вазоконстрикция, хипертрофия, пролиферация 1,2

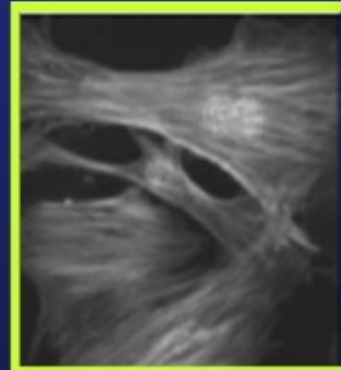


- Ендотелни летки
- пролиферация, дисфункция 3-6

• Ендотелин



- Възпаление
- Освобождаване на NF-κB и на цитокини
- повишен съдов пермеабилитет 10-13



- Фибробласти
- фиброза 7-9

Обосновка за ЕТ инхибиция при БАХ

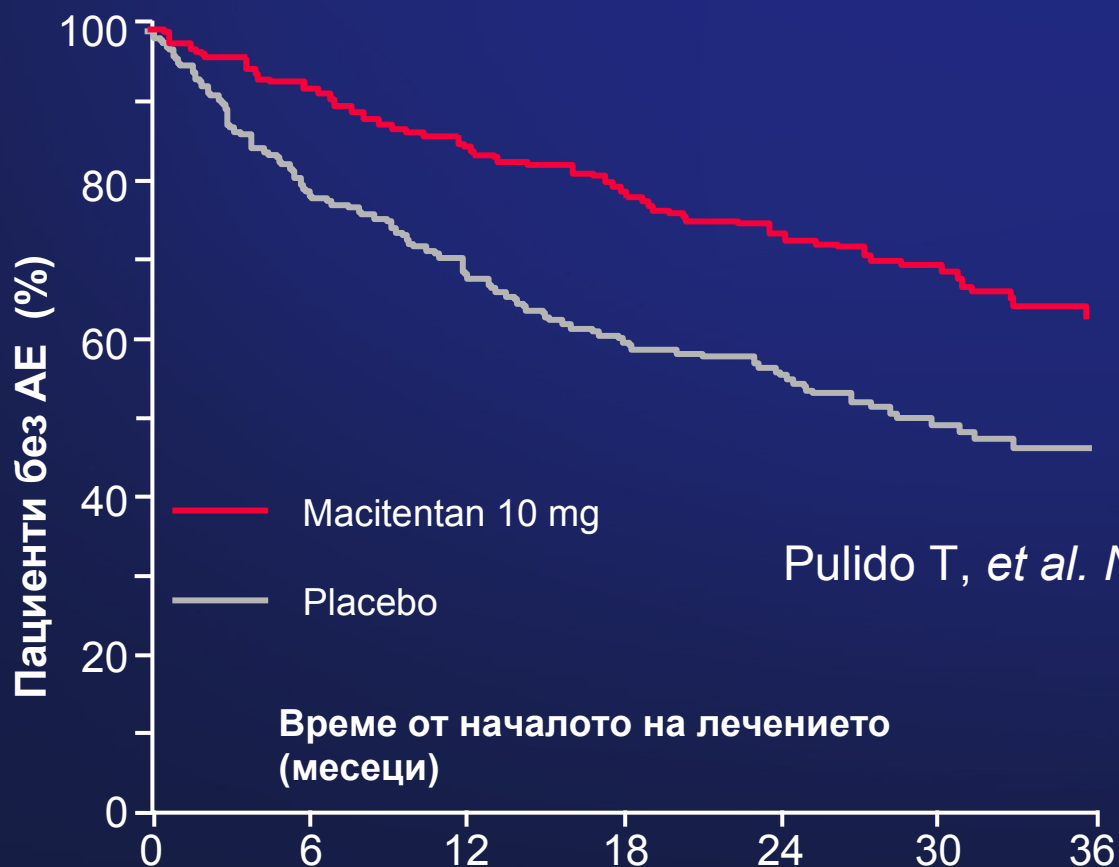
- ЕТ- плазмените нива са повишени при :
 - ✓ ИБАХ
 - ✓ Белодробна фиброза
 - ✓ Съединително-тъканна болест (вкл. ССк)

- **Повишените нива на ЕТ корелират с :**
 - ✓ Тежестта на болестта при БАХ
 - ✓ Прогнозата при БАХ

- ЕТ рецепторите са свръх-експресирани в белия дроб при болните с БАХ

Macitentan редуцира влошаването /смъртност за дългосрочен период от време

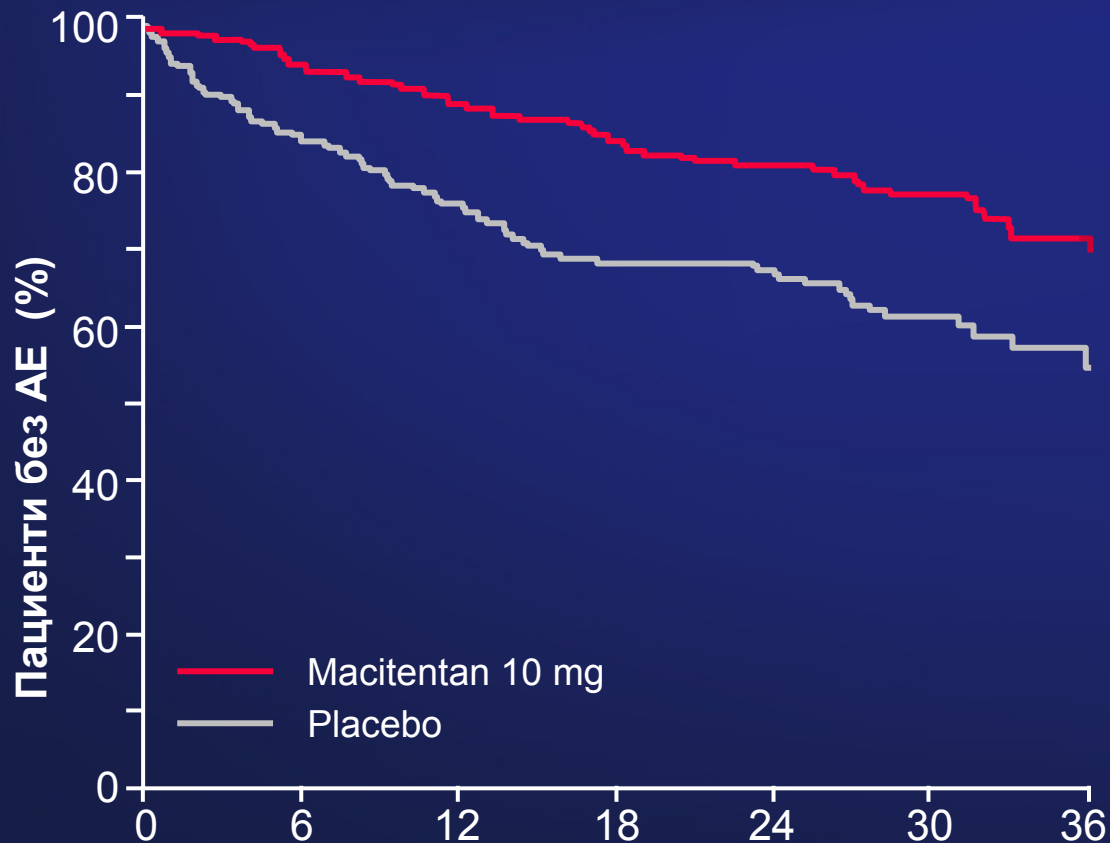
Macitentan редуцира влошаването /смъртност с 45%
(hazard ratio 0.55; $p < 0.001$)



Pulido T, et al. *N Engl J Med* 2013;
369:809-18.

Macitentan редуцира хоспитализациите за БАХ/смъртността за дългосрочен период от време

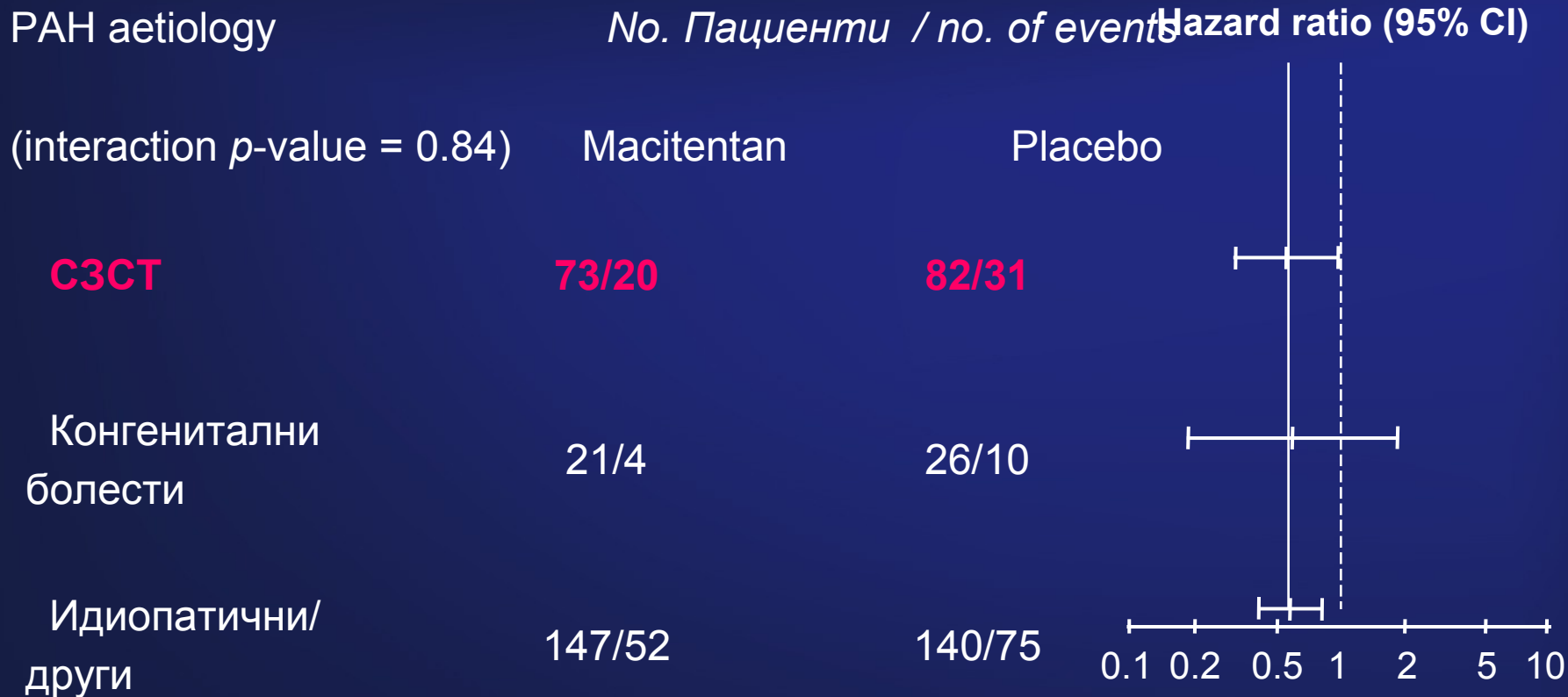
Macitentan редуцира риска от смърт/хоспитализации, свързани с БАХ с **50 %** (hazard ratio 0.5; p value < 0.0001)



Patients at risk

242	203	183	166	152	86	39	Macitentan 10 mg
250	188	155	132	119	62	22	Placebo

SERAPHIN: Macitentan подобрява в дългосрочен план пациентите със СЗСТ



PATENT-1: Riociguat подобрява 6MWD при пациенти с БАХ- СЗСТ

Етиология	No. пациен ти	Промени в 6MWD (m)		LS-mean в 6MWD, m (95% CI)	p-value
		Placebo	Riociguat		
Причини за БАХ					0.55
Идиопатична	241	-8	35	43 (23-62)	
СЗСТ	96	-8	18	27 (-7-61)	
Други	43	10	29	20 (-26-66)	
Общо	380	-6	30	36 (20-52)	

Пациенти с ПАХ в Клиника по ревматология, установена за период от 1 година

	6МПТ	PVR	mPAP/ ФК	CI
Пациент 1 /18. 10. 2013/	244	240	40 - III	-
Пациент 2 /24. 11. 2014/	400	280	25 - I	-
Пациент 3 /16. 01. 2015/	100	280	58 - IV	-
Пациент 4 /21. 01. 2015/	340	431	60 - III	2,88
Пациент 5 /07. 04. 2015/	320	323	39 - III	1,29
Пациент 6 /29. 04. 2015/	100	2277	55 - IV	1,3