

# Nadciśnienie płucne

Robert Rothstein, MD,\*  
Yvonne Paris, MD,<sup>†</sup>  
Annabelle Quizon, MD<sup>§</sup>

Autorzy Rothstein, Paris i Quizon deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

\*Neonatologist,  
Baystate Children's Hospital

<sup>†</sup>Chief, Pediatric Cardiology,  
Baystate Children's Hospital

<sup>§</sup>Chief, Pediatric Pulmonology,  
Baystate Children's Hospital,  
Springfield, Massachusetts, USA

**Cele:** Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać obraz kliniczny i leczenie przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków.
2. Przedstawić przyczyny nadciśnienia płucnego u dzieci.
3. Omówić, w jaki sposób wrodzone wady serca wywołują nadciśnienie płucne.
4. Wyjaśnić kwestię potencjalnej odwracalności nadciśnienia płucnego.
5. Wiedzieć, że zmiany związane ze snem mogą być przyczyną nadciśnienia płucnego i serca płucnego.

## Wprowadzenie

Nadciśnienie płucne występuje wtedy, kiedy jakaś choroba spowoduje wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej powyżej normy. Ciśnienie w tętnicy płucnej można wyrazić wzorem: ciśnienie w lewym przedsionku + (przepływ płucny x płucny opór naczyniowy). Przyczyną nadciśnienia płucnego może być każdy czynnik lub kombinacja czynników, które zwiększają ciśnienie w lewym przedsionku, przepływ płucny lub opór naczyń płucnych.

Nadciśnienie płucne często jest chorobą postępującą i bez leczenia prawa komora nie będzie w stanie podtrzymywać krążenia, co prowadzi do znacznej chorobowości i umieralności. Ciśnienie w tętnicy płucnej przekraczające 25 mm Hg jest nieprawidłowe i wymaga oceny. Wczesne leczenie ukierunkowane na chorobę podstawową może zapobiegać progresji nadciśnienia płucnego. Rokowanie zależy od odwracalności choroby podstawowej będącej przyczyną nadciśnienia płucnego.

W klasyfikacji World Health Organization (WHO), zaproponowanej po raz pierwszy w 1998 roku i zrewidowanej w 2003 roku, skategoryzowano różne postaci nadciśnienia płucnego w zależności od podobieństw ich patofizjologii, obrazu klinicznego i leczenia (tab. 1). Omówienie wszystkich stanów wymienionych w klasyfikacji WHO wykracza poza zakres niniejszego opracowania. Niżej skoncentrujemy się na kilku wybranych, ale bardzo reprezentatywnych postaciach nadciśnienia płucnego.

## Przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków

U noworodków najczęstszą postacią nadciśnienia płucnego jest przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN). Może się ono wiązać z ostrymi chorobami układu oddechowego u noworodków, które prowadzą do stałego zwiększenia płucnego oporu naczyniowego. Prowadzi to do prawo-lewego przecieku przez otwór owalny lub przewód tętniczy, lub na obu poziomach, co jest przyczyną istotnej hipoksemii. W tabeli 2 wymieniono stany występujące w czasie ciąży lub w okresie noworodkowym, które mogą predysponować noworodki do PPHN. Może ono również wystąpić bez mięszonej choroby płuc (postać idiopatyczna). W sumie PPHN występuje u około 0,2% donoszonych noworodków.

W organizmie płodu bogato unaczynione łożysko służy jako narząd wymiany gazowej, przyczyniając się do zmniejszonego ciśnienia tętniczego w krążeniu systemowym płodu. Jednocześnie naczynia płucne są obkurczone, co powoduje, że ciśnienie tętnicze w krążeniu płucnym i systemowym jest prawie równe. Ten stan, w połączeniu z otwarciem przewodu tętniczego i otworu owalnego, powoduje, że 90-95% pojemności minutowej serca omija płuca płodu.

W momencie narodzin ciśnienie w tętnicy płucnej zmniejsza się do 50% ciśnienia tętniczego w krążeniu systemowym, a przepływ płucny zwiększa prawie dziesięciokrotnie, głównie ze względu na wzrost pH i ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej, fizyczne otwarcie naczyń włosowatych związane z rozprężeniem płuc, miejscowe działanie endogennych mediatorów regulujących

### Skróty:

PPHN – przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków  
PO – tlenek azotu  
GMP – cykliczny monofosforan guanozyny  
ECMO – pozaustrojowa oksygenacja błonowa  
OSAS – obturacyjny bezdech podczas snu  
WHO – World Health Organization

napięcie naczyń, w tym zwłaszcza działających naczyniorozkurczowo prostaglandyn oraz tlenku azotu, a także wyeliminowanie z krążenia systemowego niskooporowych naczyń łożyska po zaciśnięciu pępowiny. To zmniejszenie oporu naczyń płucnych jest największe w ciągu pierwszych 24 h po urodzeniu, a w ciągu następnych 2 tygodni płucny opór naczyniowy dalej się zmniejsza. Wiele procesów zarówno w płucach, jak i w krążeniu systemowym może zakłócać to fizjologiczne zmniejszanie płucnego oporu naczyniowego i powodować PPHN.

U większości noworodków z PPHN stwierdza się nieprawidłową adaptację (maladaptation). Tym terminem opisuje się noworodki, u których mimo prawidłowej liczby tętnic płucnych oraz prawidłowego rozwoju błony mięśniowej tych naczyń dochodzi do zaburzenia spadku płucnego oporu naczyniowego następującego prawidłowo w fazie przejściowej. Ta nieprawidłowa adaptacja może być związana z zamartwicą, posocznicą, zapaleniem płuc, aspiracją smółki lub kwasica w okresie okołoporodowym. Wydaje się, że zależy ona od złożonej nierównowagi między działaniem miejscowych metabolitów naczyniorozkurczowych i naczynioskurczowych, w tym tlenku azotu, prostaglandyn, tromboksanów, leukotrienów, bradykininy oraz cytokin o działaniu zapalnym. PPHN może również towarzyszyć przewlekłej hipoksji *in utero*, objawiającej się zwiększeniem grubości i zasięgu warstwy mięśniowej tętnic, upośledzeniu drożności naczyń związanemu z poliglobulią lub całkowitym nieprawidłowym spływem żył płucnych, nadmiernemu przepływowi płucnemu w następstwie zwężenia przewodu tętniczego, a także zmniejszeniu liczby tętnic płucnych, które obserwuje się w hipoplazji płuc, wrodzonej przepuklinie przeponowej czy też w następstwie małowodzia. Zmniejszenie liczby tętnic i naczyń włosowatych w płucach, któremu towarzyszy nieprawidłowy rozwój warstwy mięśniowej tętnic i pogrubienie przegród pęcherzykowych, charakteryzuje dysplazję włósniczek pęcherzyków płucnych (alveolar capillary dysplasia), rzadką, ale często śmiertelną postać PPHN.

### Obraz kliniczny

Objawem, który wskazuje na PPHN, chociaż nie jest diagnostyczny dla tego stanu, jest obserwowana u noworodków ciężka i zmienna hipoksemia, często nieproporcjonalna do nasilenia zmian w miąższu płucnym stwierdzanych na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. W zależności od przyczyny noworodek może być w ciężkim stanie już na sali porodowej lub stopniowo pojawiają się u niego coraz bardziej nasilone objawy, takie jak sinica, postępowanie, poruszanie skrzydełkami nosa, wciąganie międzyżebry, tachypnoe, tachykardia oraz wstrząs. Kliniczne odróżnienie komponentu nadciśnienia płucnego od choroby podstawowej, będącej jego przyczyną, może być trudne. Dobrze ilustruje to zespół aspiracji smółki, w którym zapadanie się pęcherzyków płucnych i ich ogniskowe nadmierne rozdęcie, a także

## TABELA 1. Klasyfikacja nadciśnienia płucnego według WHO

### 1. Tętnicze nadciśnienie płucne

- 1.1. Idiopatyczne
- 1.2. Rodzinne
- 1.3. Związane z:
  - a. Chorobami układowymi tkanki łącznej
  - b. Wrodzonymi wadami serca z przeciekiem lewo-prawym
  - c. Nadciśnieniem wrotnym
  - d. Zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV)
  - e. Lekami, środkami hamującymi łąknienie i innymi toksynami
  - f. Chorobami tarczycy
  - g. Innymi chorobami: chorobą Gauchera, rodzinną telangiektazją krwotoczną, hemoglobinopatiami
- 1.4. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
- 1.5. Zarostowa choroba żył płucnych

### 2. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewej połowy serca

- 2.1. Choroby lewego przedsionka lub lewej komory
- 2.2. Wady zastawek lewej połowy serca

### 3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób układu oddechowego

- 3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
- 3.2. Śródmiąższowe choroby płuc
- 3.3. Zaburzenia oddychania podczas snu
- 3.4. Hipowentylacja pęcherzykowa
- 3.5. Długotrwały pobyt na dużej wysokości
- 3.6. Choroby płuc u noworodków
- 3.7. Dysplazja pęcherzykowo-włósniczkowa
- 3.8. Inne

### 4. Nadciśnienie płucne w przebiegu przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej

- 4.1. Upośledzenie drożności proksymalnych odcinków tętnic płucnych przez skrzepliny
- 4.2. Upośledzenie drożności dystalnych odcinków tętnic płucnych w przebiegu zatorowości płucnej lub zakrzepicy *in situ*

### 5. Różne inne przyczyny

inaktywacja surfaktantu oraz zapalenie mogą być nasilane przez nadciśnienie płucne. W przypadku nadciśnienia płucnego uderzenie sercowe jest zwykle prawidłowe, natomiast hiperkinetyczne uderzenie sercowe wskazuje raczej na strukturalną chorobę serca. Podczas osłuchiwania drugi ton serca w nadciśnieniu płucnym może być pojedynczy i głośny, a ponadto może mu towarzyszyć szmer skurczowy niedomykalności zastawki trójdzielnej. Ciśnienie tętnicze i perfuzja mogą być prawidłowe lub może wystąpić wstrząs kardiogeny. Kombinacja hipoksemii i kwasicy powoduje dalszy skurcz mięśni gładkich naczyń płucnych, zwiększając nadciśnienie płucne, co prowadzi do błędnego koła niekorzystnych zjawisk patofizjologicznych.

## TABELA 2. Stany sprzyjające występowaniu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków

### Stany występujące w czasie ciąży

- Nieprawidłowa częstość rytmu serca płodu
- Brak odpowiedniej opieki w okresie prenatalnym
- Cukrzyca
- Pobyt na dużej wysokości
- Stosowanie narkotyków
- Słaby wynik w skali Apgar
- Podbarwienie płynu owodniowego smółką
- Przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych
- Poród po terminie
- Palenie tytoniu

### Stany występujące u noworodka

- Zespół ostrej niewydolności oddechowej
- Zamartwica
- Wrodzona przepuklina przeponowa
- Hipoglikemia
- Hipotermia
- Zespół aspiracji smółki
- Odma opłucnej
- Poliglobulia
- Hipoplazja płuc
- Zespół niewydolności oddechowej
- Posocznica/zapalenie płuc
- Zespół opóźnionego wchłaniania płynu owodniowego z płuc płodu (przemijający szybki oddech u noworodka)

Jeżeli przeciek związany z PPHN następuje wyłącznie przez przewód tętniczy, to występuje gradient ciśnienia parcjalnego tlenu (będącego miarą ilości tlenu rozpuszczonego w osoczu) między krwią przed ujściem przewodu a krwią za ujściem przewodu wynoszący więcej niż 20 mm Hg, co można stwierdzić, mierząc gazometrię krwi tętniczej pobranej z prawej tętnicy promieniowej oraz lewej tętnicy promieniowej lub tętnicy pępownikowej. Można również zaobserwować podobny gradient wysycenia krwi tętniczej tlenem (tj. stopnia, w jakim miejsca wiążące hemoglobiny są zajęte przez tlen), ze zmniejszeniem saturacji za ujściem przewodu o więcej niż 5%. Brak gradientu nie wyklucza rozpoznania PPHN, ponieważ przeciek może występować tylko okresowo lub następować na poziomie przedsionków.

Obraz radiologiczny może odzwierciedlać chorobę podstawową, która wywołała nadciśnienie płucne (tab. 2) lub też pola płucne mogą być dość czyste, ze zmniejszeniem rysunku naczyniowego i niewielkim powiększeniem serca wskazującym na idiopatyczną postać PPHN. Obraz elektrokardiograficzny jest zwykle prawidłowy. Echokardiografia jest niezbędna w celu wykluczenia sinicznej wady serca jako przyczyny hipoksemii

i kwasicy. Do charakterystycznych cech PPHN w badaniu echokardiograficznym należą: przeciek prawo-lewy przez otwór owalny lub przewód tętniczy, przesunięcie przegrody międzyprzedsionkowej w lewo, powiększenie prawego przedsionka oraz niedomykalność zastawki trójdzielnej.

### Leczenie

Celem leczenia PPHN jest zapobieganie uszkodzeniu narządów z powodu hipoksemii, niedokrwienia i urazu ciśnieniowego. Cel ten osiąga się przez korygowanie wszelkich współistniejących zaburzeń, takich jak hipoglikemia, poliglobulia, hipotermia lub odma opłucnowa, a jednocześnie utrzymywanie odpowiedniego systemowego oporu naczyniowego i wybiórcze zmniejszanie płucnego oporu naczyniowego.

Opór naczyniowy w krążeniu systemowym utrzymuje się, zwiększając objętość wewnątrznaczyniową za pomocą odpowiedniej podaży płynów (krystaloidów lub kolooidów), a także leków inotropowych (dopaminy lub dobutaminy) w celu utrzymania prawidłowego lub granicznie zwiększonego ciśnienia tętniczego. Takie leczenie zmniejsza gradient między ciśnieniem w krążeniu płucnym a ciśnieniem systemowym, ogranicza przepływ przez połączenia z okresu płodowego i poprawia utlenowanie tkanek. Płucny opór naczyniowy zmniejsza się przez podawanie dużej ilości tlenu. W przypadku odpornej na leczenie hipoksemii można stosować wziewnie tlenek azotu (NO), który aktywuje rozpuszczalną cyklazę guanylową, zwiększa wytwarzanie cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) i aktywuje kaskadę prowadzącą do wypływu wapnia, co prowadzi do rozkurczu mięśni gładkich naczyń. Podawany wziewnie NO praktycznie nie działa naczyniorozkurczowo w krążeniu systemowym dzięki szybkiemu wiązaniu i dezaktywacji przez zredukowaną hemoglobinę. W kilku próbach klinicznych u noworodków z PPHN wykazano, że podawany wziewnie NO zwiększa utlenowanie tkanek i ogranicza zapotrzebowanie na pozaustrojową oksygenację błonową (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) o około 40%, natomiast nie stwierdzono, aby takie leczenie zmniejszało śmiertelność. U 25-33% noworodków z PPHN, zwłaszcza tych ze słabym upowietrzeniem płuc, hipoplazją/dysplazją płuc, dysfunkcją mięśnia sercowego i strukturalną chorobą naczyń płucnych, nie obserwuje się trwałej odpowiedzi na podawany wziewnie NO. Ten brak odpowiedzi jest szczególnie widoczny u noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową, u których wziewne podawanie NO nie ogranicza zapotrzebowania na ECMO i nie zmniejsza śmiertelności.

U niemowląt, u których mimo leczenia serce i płuca nie są w stanie zapewnić dostatecznej perfuzji i utlenowania tkanek, ECMO zapewnia odpowiednie wsparcie czynności układu krążenia i oddychania w okresie poprawy czynności serca, płuc i naczyń. Po wprowadzeniu nowych metod leczenia, a zwłaszcza wziewnego

podawania NO, wentylacji z dużą częstotliwością oraz podawania surfaktantu, ograniczono stosowanie ECMO u noworodków z PPHN. Jednocześnie te uzupełniające metody leczenia zmieniły charakterystykę kliniczną noworodków wymagających ECMO, ponieważ obecnie tę metodę stosuje się tylko u najcięższych chorych, którzy nie odpowiadają na alternatywne metody leczenia. Od czasu wprowadzenia tych uzupełniających metod obserwuje się również opóźnienia w kierowaniu pacjentów do ośrodków prowadzących leczenie za pomocą ECMO, wydłużenie czasu stosowania ECMO, starszy wiek chorych w chwili rozpoczynania tego leczenia, a także częstsze występowanie powikłań ECMO. W sumie te czynniki mogą mieć niekorzystny wpływ na śmiertelność związaną z ECMO. Mimo że łączna przeżywalność chorych leczonych za pomocą ECMO wynosi w przybliżeniu 80%, jest ona zróżnicowana w zależności od choroby, ponieważ wynosi od zaledwie 50% wśród chorych z wrodzoną przepukliną przeponową do 95% w zespole aspiracji smółki. W kilku badaniach wykazano poprawę przeżywalności pacjentów z PPHN, u których stosuje się ECMO, ale jest to inwazyjna procedura, która wiąże się z powikłaniami, takimi jak krwotoki dokomorowe, inne krwawienia, udary mózgu, zatory i zakażenia.

### Rokowanie

Przeżywalność w PPHN zależy od choroby podstawowej, nasilenia hipoksemii oraz wystąpienia encefalopatii. Zasadniczo najlepsze rokowanie dotyczy noworodków z odwracalną miąższową chorobą płuc, a najgorsze, nawet mimo nowoczesnego leczenia, u dzieci z pierwotnymi zaburzeniami rozwoju miąższu i naczyń płucnych. Wśród dzieci, które przeżyły PPHN, częściej obserwuje się zaburzenia neurorozwojowe, niedosłuch typu odbiorczego, problemy behawioralne (między innymi nadpobudliwość psychoruchową i zaburzenia zachowania), a także problemy ze strony układu oddechowego (takie jak reaktywna choroba dróg oddechowych i ponowne hospitalizacje z powodu powikłań oddechowych). Uważa się, że za zaburzenia neurorozwojowe obserwowane u dzieci, które przeżyły PPHN, odpowiada nie samo leczenie a niedotlenienie mózgu spowodowane chorobą podstawową i jej powikłaniami, takimi jak zamartwica w momencie urodzenia, hipoksja w okresie okołoporodowym i spadek ciśnienia tętniczego w krążeniu systemowym.

### Nadciśnienie płucne u niemowląt i starszych dzieci

Choroby podstawowe prowadzące do nadciśnienia płucnego są różne w zależności od wieku. Najczęstszymi przyczynami nadciśnienia płucnego u dzieci są wrodzone wady serca i choroby płuc.

### Obraz kliniczny

U niemowląt i starszych dzieci objawy podmiotowe i przedmiotowe nadciśnienia płucnego początkowo są słabo wyrażone, nieswoiste i mogą być zamaskowane



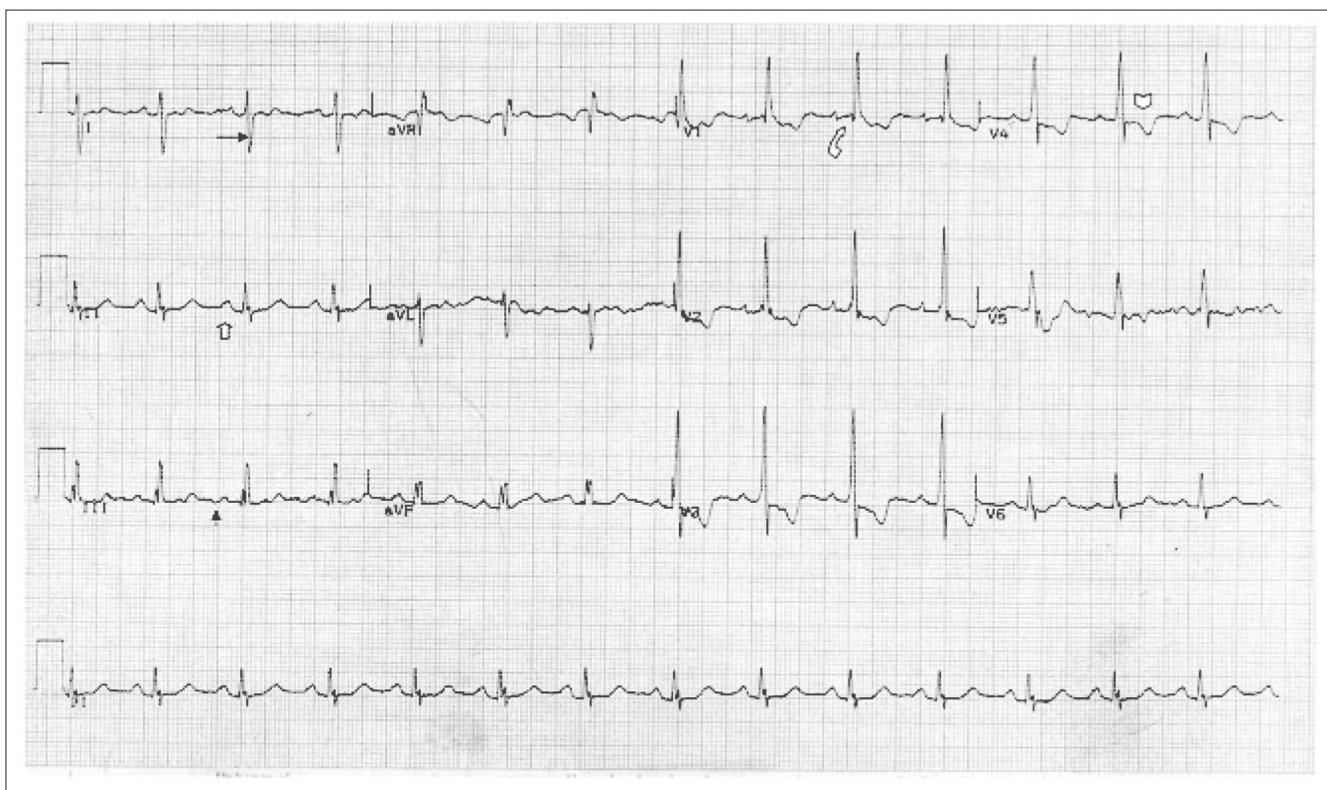
przez podstawowy proces chorobowy. Początkowymi objawami mogą być duszność w czasie wysiłku fizycznego i zwiększona męczliwość, ponieważ prawa połowa serca nie jest w stanie odpowiednio zwiększyć pojemności minutowej w czasie aktywności. Takie upośledzenie czynności prawej połowy serca może objawiać się szybkim męczeniem się dziecka podczas karmienia oraz zahamowaniem wzrostu. Wraz z progresją choroby objawy mogą się pojawić w spoczynku. Ostatecznie występują wyraźne objawy prawokomorowej niewydolności serca, takie jak obrzęki obwodowe, wodobrzusze i powiększenie wątroby. Omdlenia w czasie wysiłku fizycznego są złowieszczym objawem, który wskazuje na konieczność oceny serca, ponieważ wśród chorych z nadciśnieniem płucnym mogą występować nagłe zgony. Zgon może być spowodowany niedostateczną perfuzją warstwy podwierzdzowej z racji zwiększenia napięcia ścian i zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, lub też uciśnięciem pnia lewej tętnicy wieńcowej przez powiększoną tętnicę płucną. Ocena serca i dużych naczyń może ujawnić poszerzenie żył szyjnych oraz wyczuwalne palpacyjnie uderzenie prawokomorowe. Podsumowując, rozpoznanie nadciśnienia płucnego należy brać pod uwagę u wszystkich chorych z bólem w klatce piersiowej, dusznością lub omdleniami wysiłkowymi, a także z dowolnymi spośród wyżej wspomnianych nieprawidłowo-

ści w badaniu przedmiotowym, a wstępna diagnostyka powinna obejmować zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i elektrokardiogram.

### Badania dodatkowe

U niemowląt i starszych dzieci zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, chociaż na ogół nie wnosi zbyt wiele do diagnostyki, może ujawnić podstawową chorobę płuc i w ten sposób ukierunkować dalszą ocenę. W zaawansowanych stadiach choroby można stwierdzić uwypuklenie zarysu prawej komory i słabe unaczynienie płuc (ubogonaczyniowy rysunek pól płucnych), ale te objawy mogą być słabo wyrażone i łatwo można je przeoczyć.

W elektrokardiogramie u niemowląt i małych dzieci z nadciśnieniem płucnym często stwierdza się cechy przerostu prawej komory, a niekiedy serca płucnego (rycina). Serce płucne definiuje się jako zmiany budowy i czynności prawej komory z powodu nadciśnienia płucnego wywołanego chorobą wpływającą na płuca lub ich łożysko naczyniowe. Ta definicja nie obejmuje lewokomorowej niewydolności serca. Przed rozpoznaniem serca płucnego trzeba wykluczyć wrodzone wady serca i nabyte choroby lewej połowy serca. Jeżeli na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej lub w elektrokardiogramie stwierdza się przerost prawej komory, wskazana jest ocena kardiologiczna i badanie echokardiograficzne.



RYCINA. Elektrokardiogram chorego z nadciśnieniem płucnym, na którym widać cechy przerostu i przeciążenia prawej komory (biały szewron), odchylenie osi elektrycznej serca w prawo (czarna strzałka), cechy powiększenia prawego przedsionka (biała strzałka) oraz niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa (zakrzywiona biała strzałka).

Badaniem potwierdzającym rozpoznanie jest dwuwymiarowa echokardiografia z oceną dopplerowską, która pozwala również na wykrycie ewentualnej strukturalnej choroby serca. Pomiar prędkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną w połączeniu z estymacją ciśnienia w prawym przedsionku pozwalają na oszacowanie ciśnienia skurczowego w prawej komorze. Jeżeli nie ma zwężenia płucnego, ten parametr jest równy ciśnieniu w tętnicy płucnej i umożliwia klinicyście ocenę ciężkości choroby, a także odpowiedzi na leczenie. Do wskaźników ciężkości choroby i ostatecznego rokowania należy nie tylko stopień wzrostu ciśnienia w prawej komorze, ale również odwracalność nadciśnienia płucnego. Można ją oceniać, wykazując zmniejszenie ciśnienia w prawej komorze w odpowiedzi na tlenoterapię, która powoduje rozszerzenie naczyń płucnych.

### Wrodzone wady serca

Nadciśnienie płucne rozwija się w następstwie wrodzonej wady serca, kiedy dochodzi do zwiększenia przepływu płucnego, oporu naczyń płucnych lub też opór przepływu przez łożysko płucne zwiększa się w związku z wpływem jakiegoś innego czynnika działającego dystalnie w stosunku do tętniczek płucnych (np. zwężenie żył płucnych, stenoza mitralna lub dysfunkcja lewej komory).

U dzieci najczęściej występuje tętnicze nadciśnienie płucne. Każda wrodzona wada serca, która wywołuje istotny przeciek krwi z łożyska systemowego do płucnego, prowadzi do nadciśnienia płucnego. Należą do nich duże ubytki wewnątrzsercowe w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej lub międzykomorowej, wady poduszeczek wsierdciowych, a także duże przecieki pozasercowe, takie jak przetrwały przewód tętniczy lub okienko aortalno-płucne. Początkowo przeciek lewo-prawy powoduje zwiększenie przepływu w naczyniach płucnych, wywołując wzrost ciśnienia w łożysku płucnym. Takie hiperkinetyczne nadciśnienie płucne jest wywołane zmianami sił ściskających, działających na warstwę śródbłonka, co prowadzi do dysfunkcji śródbłonka tętniczek płucnych. Z czasem dochodzi do proliferacji i przerostu mięśni gładkich tętniczek w łożysku płucnym, a w końcu nadciśnienie płucne staje się zarówno nieodwracalne, jak i postępujące.

Kiedy ciśnienie w tętnicy płucnej przewyższa opór naczyń systemowych, następuje odwrócenie przecieku lewo-prawego i pojawia się sinica spowodowana przeciekiem prawo-lewym. Ten stan określa się jako zespół Eisenmengera, a jego leczenie jest jedynie objawowe. Na szczęście, dzięki możliwości chirurgicznej naprawy dużych przecieków w ciągu pierwszego roku po urodzeniu, zespół Eisenmengera można obecnie uważać za chorobę, której daje się zapobiegać.

Nadciśnienie płucne może towarzyszyć utrudnieniu przepływu przez żyły płucne. Żylne nadciśnienie płucne można podzielić na podkategorie nadciśnienia wynikającego z choroby lewego przedsionka lub lewej komory, wa-

dy zastawkowej lewej połowy serca lub upośledzenia drożności żył płucnych. W przypadku choroby lewej komory wzrost ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze prowadzi do pierwotnej niewydolności lewej komory. Ten stan rzadko występuje u dzieci i zwykle wiąże się z chorobami mięśnia sercowego, takimi jak wirusowe zapalenie mięśnia sercowego. Leczenie bywa różne, od objawowego po przeszczepienie serca. Dzięki możliwości interwencji chirurgicznych lub przezcewnikowych wady zastawek lewej połowy serca oraz ucisk żył płucnych od zewnątrz są odwracalnymi przyczynami utrudnienia przepływu przez żyły płucne. Nie dotyczy to natomiast zwężeń żył płucnych, które mogą być leczone jedynie objawowo.

### Idiopatyczne nadciśnienie płucne

Przyczyna idiopatycznego nadciśnienia płucnego jest z definicji nieznana. Choroba charakteryzuje się stopniowym wzrostem ciśnienia w tętnicy płucnej, prowadzącym w końcu do niewydolności prawej komory, i jest to pierwotne zaburzenie, a nie wtórna odpowiedź na inną przewlekłą chorobę. Idiopatyczne nadciśnienie płucne występuje rzadko, częściej wśród kobiet (w stosunku 1,7:1). W 6-10% przypadków choroba występuje rodzinnie: stwierdzano dziedziczenie autosomalne dominujące, a także związek z mutacją genu BMPR-2. Patogeneza tego stanu obejmuje trzy procesy. Po pierwsze, dochodzi do skurczu naczyń płucnych, który wynika z nierównowagi między mediatorami o działaniu naczyniorozkurczowym i naczynioskurczowym. Po drugie, następuje przebudowa naczyń spowodowana proliferacją komórek śródbłonka i mięśni gładkich naczyń. Po trzecie, występuje zakrzepica wynikająca z zaburzeń krzepnięcia.

Niestety, bez leczenia idiopatyczne nadciśnienie płucne postępuje szybko. Dostępne metody leczenia, chociaż nie zawsze skuteczne, spowodowały poprawę przeżywalności. Główną strategią terapeutyczną jest leczenie waskulopatii płucnej oraz objawowe leczenie niewydolności prawokomorowej i zakrzepicy. Konwencjonalne leczenie obejmuje podawanie digoksyny, furosemidu i warfaryny, a w przypadku występowania przewlekłej hipoksemii stosuje się również tlenoterapię.

Cewnikowanie prawej połowy serca jest wskazane, jeśli rozważa się ukierunkowane leczenie naczyniorozkurczowe. W czasie cewnikowania u pacjentów z ciężką niewydolnością prawokomorową lub nawracającymi omdleniami można również wykonać septostomię przedsionkową. Wytworzenie przecieku prawo-lewego przez przegrodę międzyprzedsionkową powoduje, że krew może częściowo ominąć zwężone płucne łożysko naczyniowe, dzięki czemu zwiększa się pojemność minutowa serca. Możliwości leczenia naczyniorozkurczowego są uzależnione od odpowiedzi chorego na wziewne podawanie NO. Chorzy reagujący na podanie NO są leczeni konwencjonalnie, w tym antagonistami wapnia, które zwiększają 5-letnią przeżywalność. Pacjenci niereagujący na podanie NO są leczeni analogami

prostacykliny, takimi jak iloprost, a nie antagonistami wapnia, ponieważ stosowanie antagonistów wapnia wiąże się ze spadkiem ciśnienia w krążeniu systemowym i prawokomorową niewydolnością serca. Wszyscy pacjenci, niezależnie od początkowej odpowiedzi na leczenie rozszerzające naczynia, wymagają dalszego monitorowania w celu oceny odpowiedzi na leczenie zachowawcze i ustalenia, czy nie ma potrzeby dodatkowego leczenia.

U chorych niereagujących na konwencjonalne leczenie lub wziewne podawanie NO dostępne są nowsze metody leczenia. Te leki często stosuje się w skojarzeniu, łącząc różne mechanizmy działania, w tym hamowanie silnej endogennej substancji naczynioskurczowej, endoteliny (bosentan), a także hamowanie rozkładania przez fosfodiesterazę działającego naczyniorozkurczowo mediatora szlaku NO, cGMP (sildenafil).

### Choroby układu oddechowego

Choroby układu oddechowego i hipoksemia są częstymi przyczynami nadciśnienia płucnego. Objawy podmiotowe i przedmiotowe związane są z chorobą podstawową i od niej zależy rokowanie. Obecność nadciśnienia płucnego jest niekorzystnym objawem. Hipoksemia powoduje przebudowę ściany naczyniowej ze wzrostem grubości błon wewnętrznej, środkowej i przydanki oraz proliferacją fibroblastów, co prowadzi do zwiększenia płucnego oporu naczyniowego. Może również dojść do powiększenia prawej komory z objawami prawokomorowej niewydolności serca. Jak omówiono wyżej, uszkodzenie serca w przebiegu choroby płuc, czyli serce płucne, jest następstwem ostrego lub przewlekłego nadciśnienia płucnego i objawia się powiększeniem prawej komory.

Przewlekłe obturacyjne i śródmiąższowe choroby płuc, mimo że wymienione w klasyfikacji WHO, występują głównie u dorosłych. Do mechanizmów prowadzących do nadciśnienia płucnego w tych chorobach należą: skurcz naczyń spowodowany hipoksją, uciśnięcie naczyń, być może niszczenie naczyń krwionośnych w przebiegu włóknienia, a także mała objętość płuc.

U dzieci częstsze są zespoły hipowentylacji pęcherzykowej związane z nieprawidłowościami budowy klatki piersiowej, na przykład w przebiegu kifoskoliozy lub chorób nerwowo-mięśniowych. Zmniejszenie objętości płuc prowadzi do hipowentylacji pęcherzyków i spowodowanej tym hipoksemii oraz hiperkapnii. Takie zaburzenia wymiany gazowej wywołują skurcz naczyń płucnych i nadciśnienie płucne. Nadciśnienie płucne związane z przebywaniem na dużej wysokości charakteryzuje się przebudową ścian naczyń z powodu hipoksji. Nadciśnienie płucne może też nasilać poliglobulia.

Przyczyną nadciśnienia płucnego mogą być zaburzenia oddychania podczas snu, czyli zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS). Częstość występowania OSAS wśród małych dzieci ocenia się na 2-3%. Częstsze występowanie tego stanu u dzieci można przypisywać przede wszystkim epidemii otyłości.

OSAS może również towarzyszyć przerostowi wyrosła adenooidalnych i migdałków podniebiennych, nieprawidłowościom budowy twarzoczaszki, a także chorobom neurologicznym wpływającym na dynamikę i drożność górnych dróg oddechowych. Metodą pozwalającą na definitywne ustalenie rozpoznania OSAS jest polisomnografia.

Dla OSAS charakterystyczne są powtarzające się epizody częściowego upośledzenia drożności lub całkowitej niedrożności górnych dróg oddechowych w czasie snu, które prowadzą do nieprawidłowości wymiany gazowej i zaburzeń snu. Upośledzenie drożności górnych dróg oddechowych dodatkowo nasila zmiany mechaniki i homeostazy oddychania następujące podczas snu, co objawia się zwiększoną pracą oddychania, fragmentacją snu oraz okresowo występującą hipoksemią i hiperkapnią. U dzieci z OSAS często w czasie snu występują spadki wysycenia krwi tętniczej tlenem. Skurcz naczyń płucnych wywołany hipoksją powoduje wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej i może prowadzić do serca płucnego. Przypuszcza się też, że okresowa hipoksja w nocy powoduje zmiany fizycznych właściwości naczyń oporowych i może prowadzić do nadciśnienia w krążeniu systemowym.

Celem leczenia OSAS, którego szczegółowe omówienie wykracza poza zakres niniejszego artykułu, jest zapobieganie powikłaniom i rozwojowi nadciśnienia płucnego. Wyeliminowanie hipoksemii wiąże się ściśle z normalizacją ciśnienia w tętnicy płucnej.

Zasadniczo leczenie chorych z wtórnym nadciśnieniem płucnym polega głównie na usunięciu podstawowej nieprawidłowości w układzie oddechowym oraz wyeliminowaniu hipoksemii i hiperkapnii, które przyczyniają się do skurczu naczyń płucnych. Metodą umożliwiającą skorygowanie hipoksemii i zmniejszenie ciśnienia w tętnicy płucnej jest zwiększenie podaży tlenu. Stosuje się również inne metody leczenia, w tym wywoływanie rozkurczu naczyń płucnych za pomocą prostacykliny, NO i antagonistów wapnia.

### Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Nadciśnienie płucne w przebiegu przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej występuje wtedy, gdy ciśnienie w tętnicy płucnej jest zwiększone z powodu upośledzenia przepływu krwi w dużych tętnicach płucnych przez skrzepiny powstałe w żyłach. Podstawą postępowania terapeutycznego jest leczenie przeciwzakrzepowe.

### Choroby naczyń płucnych

Nadciśnienie płucne spowodowane chorobami, które wpływają bezpośrednio na naczynia płucne, rzadko występuje u dzieci. Do wyjątków należą płucna histiocytoza X oraz sarkoidoza. Płucna histiocytoza X jest chorobą śródmiąższową płuc, którą wikał ciężkie nadciśnienie płucne spowodowane włóknieniem tętnic lub żył płucnych. Sarkoidoza, która jest wielonarządową chorobą ziarniniakową, prowadzi do destrukcyjnego zapalenia naczyń obejmującego błonę mięśniową tętnic i żył.



Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 20, No. 2, February 2009, p. 39, *Pulmonary Hypertension*, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

## Piśmiennictwo

- American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002;109:704–712
- Berger S, Konduri G. Pulmonary hypertension in children: the twenty-first century. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53:961–987
- Gozal D, Kheirandish L. Disorders of breathing during sleep. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2006:1046–1070
- Rich S, ed. Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. Evian, France. September 6–10, 1998. Cosponsored by the World Health Organization Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:7s–10s
- Stoll BJ, Kliegman RM. Respiratory tract disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2004:584–586
- Wadgaonkar PS, Morin FC III. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA, eds.

## Podsumowanie

- PPHN wywołuje nasiloną hipoksemię, która jest chwytliwa i różnicowana w zależności od tego, czy ocenia się krew przed, czy też za ujściem przewodu tętniczego i ten stan może nasilać choroby noworodków, takie jak zespół aspiracji smółki.
- Leczenie nadciśnienia płucnego, które stwarza szansę jego odwrócenia, rozpoczyna się często od skorygowania choroby podstawowej będącej przyczyną hipoksemii.
- Elektrokardiograficzne kryteria diagnostyczne serca płucnego obejmują cechy przerostu prawej komory, odchylenie osi elektrycznej serca w prawo, cechy powiększenia prawego przedsionka oraz niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa.
- U dzieci z OSAS wczesna diagnostyka (obejmująca polisomnografię) i leczenie mogą umożliwić odwrócenie hipoksemii, która jest przyczyną nadciśnienia płucnego lub nasila istniejące objawy serca płucnego.

Gellis&Kagan's Current Pediatric Therapy. 17th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2002:268–270

Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatol*. 2001;28:609–627

Zahka KG, Bengur AR. Cardiovascular problems of the neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 8th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2006:1245–1248

## Komentarz

Dr n. med. Małgorzata Żuk, Klinika Kardiologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie



Nadciśnienie płucne u dzieci jest chorobą rzadką, rozpoznawaną zwykle w zaawansowanym stadium. W ostatnich latach pojawiły się nowe metody leczenia, powodujące wydłużenie życia chorych oraz poprawę jego jakości. Publikacje przybliżające ten temat szerokiej grupie pediatrów, jak przedstawiony powyżej artykuł, mogą wpłynąć na częstsze i szybsze wykrywanie choroby.

Etiologia nadciśnienia płucnego u dzieci może być różna a postępowanie zależy od właściwego rozpoznania. U dzieci najczęściej rozpoznawane jest tętnicze nadciśnienie płucne (gr. 1 wg klasyfikacji WHO). W związku z postępem w leczeniu wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania oraz noworodków z wadami powodującymi hipoplazję płuc (zwłaszcza przepuklina przeponowa) narastającym problemem sta-

je się nadciśnienie płucne (pulmonary hypertension, PH) związane z chorobami płuc. W dostępnych rejestrach i podobnie w materiale Kliniki Kardiologii IP CZD wady serca stanowią ok. 50% przyczyn PH, idiopatyczne nadciśnienie płucne występuje w ok. 1/3 przypadków, trzecią najczęstszą postacią choroby stanowi nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i hipoksji (gr. 3 wg klasyfikacji WHO). Te rejestry nie obejmują grupy noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym noworodka (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN), ponieważ prowadzone przez są ośrodki kardiologii dziecięcej, a leczeniem PPHN zajmują się specjaliści intensywnej terapii noworodka. Wymienione tu najczęstsze postaci nadciśnienia płucnego u dzieci zostały omówione w artykule. Szczegółowo



opisano problem przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka, którego rozpoznawanie i leczenie jest domeną neonatologów. Kiedy jednak chory powinien przejść pod opiekę kardiologa? Wydaje się, że tym, co odróżnia PPHN od nadciśnienia idiopatycznego lub wtórnego, rozpoznawanego u starszych dzieci, jest przewlekłość stanu. Z reguły uznaje się, że utrzymywanie się nadciśnienia powyżej 3 miesiąca życia jest tą granicą, powyżej której powinno się przeprowadzić diagnostykę zgodną ze standardami.

W 2009 roku opublikowano „Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego”. Dotyczą one głównie dorosłych, ale dla dzieci zalecają rozważenie postępowania diagnostycznego wg podobnego schematu. Omówione w artykule RTG klatki piersiowej oraz EKG, a także badanie echokardiograficzne są wyłącznie badaniami przesiewowymi. Zmiany w RTG i EKG u dzieci z PH są widoczne bardzo późno lub wynikają z choroby podstawowej. W badaniu echokardiograficznym można wykluczyć lub potwierdzić wadę serca, ale ocena ciśnienia w tętnicy płucnej jest wyłącznie pośrednia. Należy pamiętać, że w standardach podstawowe znaczenie ma cewnikowanie prawego serca. Z definicji nadciśnienie płucne to podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej  $>25$  mm Hg mierzone metodami inwazyjnymi. Mimo że cewnikowanie serca u chorych na PH jest związane z podwyższonym ryzykiem, tylko po inwazyjnym rozpoznaniu nadciśnienia płucnego zasadne jest włączenie leków rozszerzających naczynia płucne. W materiale Kliniki Kardiologii IP CZD jest co najmniej kilka przykładów na słuszność takiego postępowania. Szczególną grupą są tu niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc (dawniej dysplazja oskrzelowo-płucna), u których podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej obliczone nieinwazyjnie metodą Dopplera nie zostało potwierdzone w pomiarze bezpośrednim. W innych przypadkach wykryto anomalie anatomiczne naczyń płucnych, niewidoczne w badaniu ECHO, będące przeciwwskazaniem do leczenia lekami rozszerzającymi naczynia.

Kilka słów komentarza wymaga nadciśnienie płucne związane z wadami serca. Postęp w kardiokirurgii spowodował znaczne ograniczenie przypadków zespołu Eisenmengera, wciąż jednak zdarzają się pojedynczy chorzy (w materiale IPCZD od roku 2000 było ich 8). Jest też pewna grupa wad złożonych lub wady po operacjach, w których nadciśnienie płucne nadal stanowi problem. Ponadto, szczególną populacją są pacjenci z zespołem Downa z wadą serca, z nawet nieistotnym

przeciekami, u których do rozwoju nadciśnienia płucnego dochodzi szybciej. Reasumując, jak już wcześniej wspomniano, wady serca z przeciekiem systemowo-płucnym nadal są najczęstszą przyczyną PH u dzieci. Chorzy z wadą wymagają diagnostyki (również inwazyjnej), ponieważ w przypadku braku możliwości leczenia operacyjnego, mogą być leczeni farmakologicznie.

Możliwości farmakoterapii nadciśnienia płucnego w Polsce są ograniczone ze względu na cenę stosowanych leków. Chociaż wytyczne z 2009 roku zalecają leczenie dzieci zgodnie z zasadami stosowanymi u dorosłych, aktualnie zarejestrowany jest tylko 1 lek doustny i tylko dla wieku powyżej 2 lat – bosentan (antagonista receptora endoteliny). W związku z tym w programie terapeutycznym NFZ jest tylko taka możliwość leczenia, nie uwzględniono innych grup leków (wymienianych też w artykule), terapii skojarzonej, również refundacji leków dla najmłodszych dzieci. Tak więc duża część dzieci w Polsce jest leczona na koszt rodziców, w miarę ich możliwości finansowych. Z drugiej jednak strony dostępność sydenafilu (inhibitor fosfodiesterazy) w aptekach powoduje zlecenie go poza wyspecjalizowanymi ośrodkami, bez przeprowadzenia właściwej diagnostyki. Aktualne wytyczne zalecają prowadzenie leczenia przez ośrodki referencyjne nadciśnienia płucnego. Powstanie sieci takich ośrodków pediatrycznych mogłoby poprawić standardy opieki nad dziećmi z nadciśnieniem płucnym i stanowić argument dla NFZ w celu wprowadzenia refundacji leczenia zgodnego z aktualną wiedzą i wytycznymi.

Przedstawiony artykuł autorów amerykańskich przystępnie przedstawia patofizjologię, najczęstsze przyczyny, obraz kliniczny oraz zarys diagnostyki i leczenia nadciśnienia płucnego u dzieci. Komentarz miał na celu uzupełnienie artykułu o elementy nowych wytycznych europejskich (wydanych już po opublikowaniu artykułu) oraz przedstawienie tematu z perspektywy kardiologa dziecięcego w Polsce.

### Zalecane piśmiennictwo

- Galiè N I wsp. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego (wersja polska). *Kardiologia Polska*. 2009; 67:11 (supl. 7):S490-538.
- van Loon RL, Roofthoof MT, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Stengers JL, Blom NA, Backx A, Berger RM. Clinical Characterization of Pediatric Pulmonary Hypertension: Complex Presentation and Diagnosis. *J Pediatr*. 2009;11.
- Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(9):733-740.
- Załącznik nr 29 do Zarządzenia Nr 8/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2010 roku.