

# PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA PLUĆNE HIPERTENZIJE

---

**Havojić, Dajana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:570876>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Dajana Havojić  
PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA PLUĆNE  
HIPERTENZIJE  
Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Dajana Havojić  
PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA PLUĆNE  
HIPERTENZIJE  
Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: prof. dr.sc. Gordana Blagojević Zagorac, dr. med., mag. oec.

Diplomski rad ocjenjen je u lipnju 2023. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr.sc. Ana Milardović, dr. med.

2. izv.prof. dr.sc. Damir Grebić, dr. med.

3. doc. dr.sc. Tamara Gulić, mag. biol.

Rad sadrži 50 stranica, 5 slika, 4 tablice i 35 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem se svojim roditeljima, sestrama i dečku na nesebičnoj pomoći, podršci, savjetima i ohrabrenjima koje su mi pružali tijekom studija.*

*Zahvaljujem se svojim prijateljima i kolegama za svaku pomoć i podršku.*

*Zahvaljujem se mentorici prof. dr.sc. Gordani Blagojević Zagorac na prenesenom znanju i savjetima za izradu diplomskog rada.*

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	3
3.1. PLUĆNA CIRKULACIJA .....	3
3.1.1. PROTOK KRVI KROZ PLUĆA.....	3
3.1.2. SPECIFIČNOSTI PLUĆNE CIRKULACIJE U ODNOSU NA SISTEMNU .....	3
3.1.2.1. TLAKOVI UNUTAR PLUĆNE CIRKULACIJE .....	5
3.1.2.2. ZONE PLUĆNOG PROTOKA KRVI .....	5
3.2. PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA (PAH) .....	6
3.2.1. PATOGENEZA PLUĆNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE .....	6
3.2.1.1. POREMEĆAJ NA RAZINI KRVNIH ŽILA.....	7
3.2.1.1.1. PROMJENE U ANGIOGENEZI .....	7
3.2.1.1.2. POREMEĆAJ HOMEOSTAZE VAZOAKTIVNIH FAKTORA .....	8
3.2.1.2. UPALA I POREMEĆAJ IMUNOLOŠKOG ODGOVORA .....	9
3.2.1.3. ULOGA GENETIKE U PATOGENEZI PAH-A .....	10
3.2.1.3.1. BMPR2 MUTACIJE .....	10
3.2.1.3.2. DRUGE MUTACIJE .....	11
3.2.1.4. POREMEĆAJ METABOLIZMA .....	12
3.2.1.5. ULOGA EPIGENETIKE U PATOGENEZI PAH-A.....	13
3.2.1.6. SPOLNE RAZLIKE .....	14

3.2.1.7. UDRUŽENOST PAH-A S BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA .....	14
3.2.1.8. UTJECAJ VANJSKIH ČIMBENIKA NA RAZVOJ PAH-A.....	15
3.2.1.8.1. VIRUSI I PARAZITI .....	15
3.2.1.8.2. LIJEKOVI.....	16
3.2.2. DISFUNKCIJA DESNOG VENTRIKULA (DV) U BOLESNIKA S PAH-OM .....	17
3.2.2.1. ČIMBENICI KOJI DOPRINOSE MALADAPTIVNIM PROMJENAMA DV .....	18
3.2.2.1.1. ISHEMIJA .....	18
3.2.2.1.2. PROMJENE METABOLIZMA HIPERTROFIČNOG DV-A .....	18
3.2.2.1.3. AUTONOMNA AKTIVACIJA I <i>DOWN</i> -REGULACIJA B1 RECEPTORA U DV.....	19
3.2.2.1.4. FIBROZA .....	19
3.2.3. KLINIČKA OBILJEŽJA PACIJENATA OBOLJELIH OD PAH-A .....	19
3.3. PLUĆNA HIPERTENZIJA USLIJED BOLESTI LIJEVOG SRCA .....	20
3.3.1. DEFINICIJA.....	20
3.3.2. PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA PH-LHD-A.....	22
3.3.3. BOLESTI LIJEVOG SRCA .....	24
3.3.3.1. BOLESTI LV-A .....	24
3.3.3.2. BOLESTI MITRALNOG ZALISTKA.....	25
3.3.3.3. BOLESTI AORTNOG ZALISTKA .....	25
3.3.3.4. BOLESTI LA .....	25
3.3.4. KLINIČKA OBILJEŽJA PACIJENATA OBOLJELIH OD PH-LHD-A.....	25
3.4. PLUĆNA HIPERTENZIJA USLIJED PLUĆNE BOLESTI I/ILI HIPOKSIJE.....	26

3.4.1. PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA CLD-PH-A .....	27
3.4.1.1. PH U OPSTRUKTIVNIM BOLESTIMA PLUĆA .....	28
3.4.1.1.1. PATOGENEZA PH U KOPB-U .....	28
3.4.1.2. PH U RESTRIKTIVNIM BOLESTIMA PLUĆA .....	29
3.4.1.2.1. PATOGENEZA PH U IPF-U .....	29
3.4.1.3. PH U POREMEĆAJIMA DISANJA U SNU .....	30
3.4.1.3.1. PATOGENEZA PH U OSA-I .....	30
3.4.1.4. PATOGENEZA PH U ALVEOLARNOJ HIPOVENTILACIJI .....	30
3.4.1.5. PH POSLJEDIČNO KRONIČNOJ IZLOŽENOSTI VELIKIM NADMORSKIM VISINAMA.....	30
3.4.2. DISFUNKCIJA DV- U CLD-PH (KOPB-U) .....	30
3.4.3. KLINIČKA OBILJEŽJA PACIJENATA OBOLJELIH OD CLD-PH-A .....	31
3.5. PLUĆNA HIPERTENZIJA USLIJED OPSTRUKCIJE PLUĆNE ARTERIJE .....	32
3.5.1. PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA CTEPH-A .....	32
3.5.2. KLINIČKA OBILJEŽJA PACIJENATA OBOLJELIH OD CTE-PH-A .....	35
3.6. PLUĆNA HIPERTENZIJA S NEJASNIM I/ILI MULTIFAKTORSKIM MEHANIZMIMA .....	36
3.6.1. PH POVEZANA S HEMATOLOŠKIM POREMEĆAJIMA .....	37
3.6.1.1. PH U KRONIČNIM HEMOLITIČKIM ANEMIJAMA.....	37
3.6.1.1.1. PATOGENEZA PH U BOLESTI SRPASTIH STANICA.....	37
3.6.1.1.2. KLINIČKA OBILJEŽJA PACIJENATA S PH U BOLESTI SRPASTIH STANICA .....	38
3.6.2. PH U SISTEMNIM POREMEĆAJIMA .....	39
3.6.2.1. PH POVEZANA SA SARKOIDOZOM .....	39



3.6.2.1.1. PATOGENEZA PH POVEZANE SA SARKOIDOZOM .....	39
3.6.3. PH U KBZ-U .....	40
3.6.3.1. PATOGENEZA PH U KBZ-U .....	40
3.6.3.1.1. UČINAK NERAVNOTEŽE VAZOAKTIVNIH I UPALNIH MEDIJATORA NA RAZVOJ PH U KBZ-U.....	40
3.6.3.1.2. UČINAK PROMJENA U PROTOKU KRVI KROZ SRCE I PLUĆA NA RAZVOJ PH U KBZ-U.	41
3.6.3.1.3. UČINAK ČIMBENIKA POVEZANIH S HEMODIJALIZOM NA RAZVOJ PH U KBZ-U .....	41
4. RASPRAVA .....	42
5. ZAKLJUČCI .....	43
6. SAŽETAK .....	44
7. SUMMARY .....	44
8. LITERATURA .....	45
9. ŽIVOTOPIS .....	50

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

PH - plućna hipertenzija

mPAP - srednji plućni arterijski tlak (eng. *mean pulmonary arterial pressure*)

PASP - sistolički tlak u plućnoj arteriji (eng. *pulmonary arterial systolic pressure*)

PWP - plućni zaglavljani tlak (eng. *pulmonary wedge pressure*)

PVR - plućni vaskularni otpor (eng. *pulmonary vascular resistance*)

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

PAH - plućna arterijska hipertenzija

Pcp - plućni kapilarni tlak (eng. *pulmonary capillary pressure*)

Ppac - tlak plućnog alveolarnog zraka (eng. *pulmonary alveolar air pressure*)

BMPR2 - eng. *bone morphogenetic protein receptor 2*

HIV - virus humane imunodeficijencije

mLAP - srednji tlak u lijevom atriju (eng. *mean left atrial pressure*)

PBF - plućni protok krvi (eng. *pulmonary blood flow*)

ET-1 - endotelin-1 (eng. *endothelin-1*)

PGI2 - prostaciklin/prostaglandin I2

PGH2 - prostaglandin H2

TXA2 - tromboksan A2 (eng. *thromboxane A2*)

IPAH - idiopatska plućna arterijska hipertenzija (eng. *idiopathic pulmonary arterial hypertension*)

NOS - sintaza dušikova oksida (eng. *nitric oxide synthase*)

PAEC - plućne arterijalne endotelne stanice (eng. *pulmonary artery endothelial cells*)

PASMC - glatke mišićne stanice plućne arterije (eng. *pulmonary artery smooth muscle cells*)

ROS - reaktivni kisikovi spojevi (ROS, eng. *reactive oxygen species*)

eNOS - endotelna sintaza dušikova oksida (eng. *endothelial nitric oxide synthase*)

VEGF - vaskularni endotelni faktor rasta (eng. *vascular endothelial growth factor*)

FGF2 - faktor rasta fibroblasta 2 (eng. *fibroblast growth factor 2*)

MAPK - mitogenom aktivirana protein-kinaza (eng. *mitogen-activated protein kinase*)

CCL5 - eng. *C-C motif chemokine ligand 5*

CCL2 - eng. *C-C motif chemokine ligand 2*

MCP-1 - monocitni kemoatraktantni protein 1 (eng. *monocyte chemoattractant protein-1*)

BMP2 - koštani morfogenetski protein 2 (eng. *bone morphogenic protein-2*)

TGF- $\beta$  - transformirajući čimbenik rasta beta (engl. *transforming growth factor  $\beta$* )

HPAH - nasljedna plućna arterijska hipertenzija (eng. *heritable pulmonary arterial hypertension*)

IL-6 - interleukin 6

IL-1 $\beta$  - interleukin 1 $\beta$

ACVRL-1 - eng. *activin A receptor like type 1*

ALK1 - eng. *activin receptor-like kinase 1*

ENG - eng. *endoglin*

SMAD9 - eng. *SMAD Family Member 9*

KCNK3 - eng. *potassium two pore domain channel subfamily K member 3*

TASK-1 - eng. *TWIK-related acid-sensitive K<sup>+</sup> channel 1*

CAV1 - eng. *caveolin 1*

PVOD - plućna veno-okluzivna bolest (eng. *pulmonary veno-occlusive disease*)

PCH - plućna kapilarna hemangiomatoza (eng. *pulmonary capillary hemangiomatosis*)

EIF2AK4 - eng. *eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4*

DNA - deoksiribonukleinska kiselina (eng. *deoxyribonucleic acid*)

RNA - ribonukleinska kiselina (eng. *ribonucleic acid*)

SOD2 - superoksid dismutaza 2 (eng. *superoxide dismutase 2*)

BRD4 - protein 4 koji sadrži bromodomeni (eng. *bromodomain-containing protein 4*)

CTD - bolesti vezivnog tkiva (eng. *connective tissue disease*)

CTD-PAH - PAH udružena s bolestima vezivnog tkiva (eng. *connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension*)

SSc - sistemska skleroza (eng. *systemic sclerosis*)

SLE - sistemski eritemski lupus (eng. *systemic lupus erythematosus*)

MCTD - miješana bolest vezivnog tkiva (eng. *mixed connective tissue disease*)

PFKFB3 - eng. *6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3*

MCU - mitohondrijski uniporter kalcija (eng. *mitochondrial calcium uniporter*)

Nef - eng. *negative regulatory factor*

Tat - eng. *trans-activator of transcription*

gp120 - eng. *envelope glycoprotein GP120*

SARS-CoV-2 - eng. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

DV - desni ventrikul

LV - lijevi ventrikul

LA - lijevi atrij

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

PH-LHD - PH uslijed bolesti lijevog srca (eng. *pulmonary hypertension due to left heart disease*)

Ipc-PH - izolirana postkapilarna PH (eng. *isolated post-capillary PH*)

Cpc-PH - kombinirana post- i prekapilarnu PH (eng. *combined post- and precapillary PH*)

TPG - transpulmonalni gradijent (eng. *transpulmonary pressure gradient*)

DPG - gradijent dijastoličkog tlaka (eng. *diastolic pressure gradient*)

PADP - dijastolički tlak u plućnoj arteriji (eng. *pulmonary artery diastolic pressure*)

LVEDP - tlak u LV na kraju dijastole (eng. *left ventricular end-diastolic pressure*)

HFrEF - zatajivanje srca sa smanjenom e젝cijskom frakcijom (eng. *heart failure with reduced ejection fraction*)

HFmrEF - zatajivanje srca sa srednjim rasponom e젝cijske frakcije (eng. *heart failure with mid-range ejection fraction*)

HFpEF - zatajivanje srca s očuvanom e젝cijskom frakcijom (eng. *heart failure with preserved ejection fraction*)

LVEF - e젝cijska frakcija (eng. *left ventricular ejection fraction*)

CLD-PH - plućna hipertenzija uslijed plućne bolesti i/ili hipoksije (eng. *pulmonary hypertension due to chronic lung diseases*)

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

ILD - intersticijska bolest pluća (eng. *interstitial lung disease*)

OSA - opstruktivna apneja tijekom spavanja (eng. *obstructive sleep apnea*)

HIMF - hipoksijom induciran mitogeni faktor (eng. *hypoxia-induced mitogenic factor*)

IPF - idiopatska plućna fibroza (eng. *idiopathic pulmonary fibrosis*)

CTEPH - kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (eng. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*)

PE - plućna embolija (eng. *pulmonary embolism*)

SMA - glatkomišični aktin (eng. *smooth muscle actin*)

$\alpha$ -SMA - glatkomišični aktin alfa (engl. *alpha-smooth muscle actin*)

CRP - C-reaktivni protein (eng. *C-reactive protein*)

IL-8 - interleukin 8

IP-10 - interferonom gama inducirani protein 10 (eng. *interferon gamma-induced protein 10*)

MIG - monokin induciran interferonom gama (eng. *monokine induced by gamma interferon*)

MIP-1 $\alpha$  - upalni protein-1 $\alpha$  makrofaga (eng. *macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$* )

TNF - faktor nekroze tumora (eng. *tumor necrosis factor*)

KBZ - kronično bubrežno zatajenje

PLCH - plućna histiocitoza Langerhansovih stanica (eng. *Pulmonary Langerhans cell histiocytosis*)

SCD - boleest srpastih stanica (eng. *sickle cell disease*)

HLA - humani leukocitni antigen (eng. *human leukocyte antigen*)

SAPH - PH povezana sa sarkoidozom (eng. *sarcoidosis associated pulmonary hypertension*)

## 1. UVOD

Plućna hipertenzija (PH) je kronična bolest koju karakterizira konstantno povišen srednji plućni arterijski tlak (mPAP, eng. *mean pulmonary arterial pressure*) iznad 20 mmHg, plućni zaglavljani tlak (PWP, eng. *pulmonary wedge pressure*) manji od 15 mmHg te plućni vaskularni otpor (PVR, eng. *pulmonary vascular resistance*) veći od 3 Woodove jedinice. Uzrokovana je oštećenjem plućnog krvožilja različitim bolestima i stanjima. Prema SZO dijeli se u pet grupa. Prvu grupu čini plućna arterijska hipertenzija (PAH), a ostale četiri grupe čine sekundarne plućne hipertenzije koje uzrokuju druga stanja i bolesti, primjerice bolest lijevog srca, bolesti pluća ili hipoksija, plućna tromboembolija i razna stanja unutar drugih organskih sustava (tablica 1). Najčešći uzroci PH su bolest lijevog srca te kronične plućne bolesti. PH uzrokuje zatajenje desnog srca i stoga ima lošu prognozu, no terapijski napredak tijekom posljednja dva desetljeća omogućio je produljenje trajanja života te poboljšanje kvalitete življenja (1).

Tablica 1: Klasifikacija plućne hipertenzije iz 2018. godine prema SZO (2)

<b>1. Plućna arterijska hipertenzija</b> <ul style="list-style-type: none"><li>1.1. idiopatska</li><li>1.2. nasljedna</li><li>1.3. inducirana lijekovima i toksinima</li><li>1.4. udružena s:<ul style="list-style-type: none"><li>1.4.1. bolestima vezivnog tkiva</li><li>1.4.2. HIV infekcijom</li><li>1.4.3. portalnom hipertenzijom</li><li>1.4.4. kongenitalnim srčanim greškama</li><li>1.4.5. shistosomijazom</li></ul></li><li>1.5. plućna arterijska hipertenzija koja dugotrajno reagira na blokatore kalcijevih kanala</li><li>1.6. plućna veno-okluzivna bolest i/ili plućna kapilarna hemangiomatoza</li><li>1.7. perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta</li></ul>	<b>3. Plućna hipertenzija uslijed plućne bolesti i/ili hipoksije</b> <ul style="list-style-type: none"><li>3.1. opstruktivna plućna bolest</li><li>3.2. restriktivna plućna bolest</li><li>3.3. druge plućne bolesti s miješanim restriktivnim i opstruktivnim uzorkom</li><li>3.4. hipoksija u odsustvu plućne bolesti</li><li>3.5. razvojne bolesti pluća</li></ul>
	<b>4. Plućna hipertenzija uslijed opstrukcije plućne arterije</b> <ul style="list-style-type: none"><li>4.1. kronična tromboembolijska plućna hipertenzija</li><li>4.2. druge opstrukcije plućne arterije</li></ul>
<b>2. Plućna hipertenzija uslijed bolesti lijevog srca</b> <ul style="list-style-type: none"><li>2.1. plućna hipertenzija uslijed zatajivanja srca s očuvanom ejectiveskom frakcijom</li><li>2.2. plućna hipertenzija uslijed zatajivanja srca sa smanjenom ejectiveskom frakcijom</li><li>2.3. valvularna bolest</li><li>2.4. kongenitalne/stečene kardiovaskularne bolesti koje uzrokuju postkapilarnu plućnu hipertenziju</li></ul>	<b>5. Plućna hipertenzija s nejasnim i/ili multifaktorskim mehanizmima</b> <ul style="list-style-type: none"><li>5.1. hematološki poremećaji</li><li>5.2. sistemni i metabolički poremećaji</li><li>5.3. ostala stanja</li><li>5.4. složene kongenitalne srčane bolesti</li></ul>

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada jest na temelju dosadašnjih saznanja, poglavito oslanjajući se na najrecentnija otkrića, sustavno opisati patogenezu i patofiziologiju plućne hipertenzije. Pri pisanju ćemo se koristiti klasifikacijom plućne hipertenzije prema SZO, kako bismo što preglednije prikazali temu.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. PLUĆNA CIRKULACIJA

##### 3.1.1. Protok krvi kroz pluća

Protok krvi kroz pluća sastoji se od niskotlačne i visokoprotodne plućne cirkulacije, koja služi kao funkcionalni optok, te visokotlačne i niskoprotodne bronhalne cirkulacije, koja ima nutritivnu ulogu. Plućnu cirkulaciju čine plućna arterija i njezini ogranci, alveolarne kapilare i plućne vene. One su svojom građom prilagođene funkciji koju obavljaju, a to uključuje ventilaciju i izmjenu plinova. Plućna arterija donosi vensku krv iz desnog ventrikula (DV), te je preko svojih ogranaکا šalje u alveolarne kapilare, gdje se događa izmjena plinova. Tu dolazi do difuzije kisika iz alveola u krv te uklanjanja ugljikova dioksida iz krvi. Potom plućne vene odvede oksigeniranu krv u lijevi atrij (LA), odakle se dalje preko lijevog ventrikula (LV) izbacuje u sistemnu cirkulaciju. Drugi dio krvnog protoka kroz pluća čine bronhalne arterije koje su ogranak torakalne aorte, a opskrbljuju dušnik, bronhalno stablo, potporne plućne strukture te adventicije plućnih arterija i vena oksigeniranom krvi. One su dio sistemne cirkulacije te se kao takve svojom građom razlikuju od krvnih žila koje čine plućnu cirkulaciju (3, 4).

##### 3.1.2. Specifičnosti plućne cirkulacije u odnosu na sistemnu

Plućna i sistemna cirkulacija posjeduju značajne razlike u pogledu tlakova i vaskularnih karakteristika. Plućna cirkulacija sastoji se od krvnih žila tankih i rastezljivih stijenki velikog promjera, s minimalnim mišićnim slojem, što rezultira malim otporom i niskim tlakom unutar plućne cirkulacije. Tlak unutar njih ovisi o tlaku zraka unutar alveola, a same krvne žile plućne cirkulacije se dilatiraju radijalnom trakcijom, kako se šire pluća. Nasuprot tome, krvne žile sistemne cirkulacije su debljih stijenki s prevladavajućim mišićnim slojem, koji može izdržati veće tlakove (5). Vrijednosti i karakteristike tlakova u plućnoj cirkulaciji objašnjene su u sklopu podnaslova „Tlakovi unutar plućne cirkulacije“.

Plućni vaskularni otpor (PVR) ključni je parametar koji određuje otpor protoku krvi u plućnoj cirkulaciji. Izračunava se kao razlika između srednjeg plućnog arterijskog tlaka (mPAP) i srednjeg tlaka u lijevom atriju (mLAP, eng. *mean left atrial pressure*), podijeljena s plućnim protokom krvi (PBF, eng. *pulmonary blood flow*). Stoga će povećanje mPAP-a ili smanjenje mLAP-a ili PBF-a rezultirati povećanim PVR-om. Postoje pasivni i aktivni čimbenici koji utječu na PVR. Pasivni čimbenici uključuju gravitaciju, položaj tijela, transmuralnu razliku tlaka,



volumen pluća i minutni volumen srca. Aktivni čimbenici uključuju hormonalne učinke (djelovanje katekolamina, histamina, prostaglandina i dušikovog oksida), izoproterenol, hipoksiju, hiperkapniju i autonomni živčani sustav za žile promjera većeg od 30 mikrona. Vaskularni otpor u plućnoj cirkulaciji jednak je desetini vaskularnog otpora u sistemnoj cirkulaciji. Raspodjela PWR-a jednaka je unutar svih dijelova plućne cirkulacije, dok je u sistemnoj cirkulaciji vaskularni otpor najveći na razini mišićnih arteriola (5).

Unutar plućne cirkulacije nalazi se oko 500 mL krvi kod osobe od 70 kg tjelesne mase, dok se unutar sistemne cirkulacije nalazi oko 4500 mL krvi (5).

Krvne žile plućne i sistemne cirkulacije razlikuju se i prema odgovoru na hipoksiju, odnosno hiperkapniju. Krvne žile plućne cirkulacije na hipoksiju i hiperkapniju reagiraju vazokonstrikcijom, dok krvne žile sistemne cirkulacije reagiraju vazodilatacijom (5).

Njihova funkcija u pogledu izmjene plinova je također različita. Na razini plućne cirkulacije događa se apsorpcija alveolarnog kisika te eliminacija kapilarnog ugljičnog dioksida, dok se na razini sistemne cirkulacije oslobađa kapilarni kisik i apsorbira ugljični dioksid (5).

Metaboličke potrebe plućne cirkulacije puno su manje u odnosu na metaboličke potrebe sistemne cirkulacije. Što se tiče metaboličkih funkcija koje obavljaju, unutar krvnih žila plućne cirkulacije odvija se metabolizam hidroksitriptamina, prostaglandina i supstrata za angiotenzin-konvertirajući enzim (bradikinin i angiotenzin I), dok krvne žile sistemne cirkulacije imaju ulogu dopremanja metaboličkih supstrata do organskih sustava te uklanjanja otpadnih tvari nastalih metaboličkim procesima u tkivima (5).

Plućna i sistemna cirkulacija imaju i ulogu u održavanju homeostaze acidobazne ravnoteže te sintetsku funkciju. Pluća vrše regulaciju acidobazne ravnoteže preko održavanja koncentracije ugljičnog dioksida. Kada koncentracija ugljičnog dioksida u krvi naraste u stanjima u kojima je povećan metabolizam, ugljični dioksid reagira s vodom, što naposljetku rezultira porastom koncentracije vodikovih iona, odnosno padom pH krvi. Regulacija acidobazne ravnoteže u sistemnoj cirkulaciji sadržana je u uklanjanju laktata i metabolički otpadnih tvari iz tkiva. Sintetska funkcija plućne cirkulacije održana je kroz sintezu tromboplastina i heparina, dok je uloga sistemne cirkulacije sinteza dušikovog oksida i pro- i antikoagulantnih faktora (5).

### 3.1.2.1. Tlakovi unutar plućne cirkulacije

Tlakovi u pojedinim dijelovima plućne cirkulacije su znatno niži od tlakova u sistemnoj cirkulaciji, a to je važno jer tako nizak tlak omogućava izmjenu plinova u alveolarnim kapilarama. Razlika tlakova plućne i sistemne cirkulacije vidljiva je na krivulji tlaka pulsa (3).

Optimalan sistolički tlak u desnom ventrikulu iznosi oko 25 mmHg (3,3 kPa), a dijastolički između 0 i 1 mmHg. Sistolički tlak u plućnoj arteriji podjednake je vrijednosti sistoličkom tlaku u desnom ventrikulu (25 mmHg), dok dijastolički tlak u plućnoj arteriji iznosi oko 8 mmHg, što je više nego u desnom ventrikulu, iz razloga što nakon zatvaranja plućnog zalistka tlak u desnom ventrikulu naglo pada, dok se u plućnim arterijama sporije snižava zbog prisutnosti krvi unutar plućnih kapilara. Srednji tlak u plućnoj arteriji iznosi 15 mmHg (2,3).

Sistolički tlak u plućnim kapilarama iznosi oko 7 mmHg (0,9 kPa), dok je vrijednost dijastoličkog tlaka 0 mmHg. Vrijednost sistoličkog tlaka u velikim plućnim venama i lijevom atriju iznosi oko 2 mmHg (0,3 kPa) dok čovjek leži, međutim moguće su varijacije od 1 (0,1 kPa) do 5 mmHg (0,7 kPa). Izravno mjerenje tlaka u lijevom atriju nije moguće postići, stoga se kao ekvivalent tome mjeri plućni zaglavljivi tlak (PWP), što predstavlja vrijednost tlaka u sitnim ograncima plućne arterije. PWP iznosi oko 5 mmHg (0,7 kPa), što je za samo 2 do 3 mmHg više nego u lijevom atriju. Promatrajući PWP moguće je diferencirati primarnu od sekundarne plućne hipertenzije. Visoki PWP govori u prilog srčanog podrijetla PH, dok niski PWP ukazuje na plućni uzrok (3, 4).

### 3.1.2.2. Zone plućnog protoka krvi

Djelovanje gradijenta hidrostatskog tlaka zbog sile gravitacije uzrokuje pojavu specifičnog obrasca plućnog protoka krvi. Razlika tlakova između plućnog vrha i baze pluća iznosi 23 mmHg. Plućni arterijski tlak u razini srca je za 15 mmHg veći nego u plućnom vrhu, a za 8 mmHg manji nego na bazi pluća. To rezultira pet puta većim protokom krvi u bazama pluća u usporedbi s vrhom pluća (4).

Protok krvi kroz plućne kapilare ovisan je o dvama tlakovima, a to su plućni kapilarni tlak ( $P_{cp}$ ) i tlak plućnog alveolarnog zraka ( $P_{pac}$ ). Otvorenost plućnih kapilara, odnosno protok krvi kroz njih, ovisit će o tome je li  $P_{pac}$  viši ili niži od  $P_{cp}$ , odnosno zatvara li tlak alveolarnog zraka kapilare izvana. Plućni se protok na osnovu te činjenice može podijeliti u tri zone. U zoni 1 nema protoka krvi tijekom cijelog srčanog ciklusa. U zoni 2 postoji intermitentni protok krvi,

a to se događa u trenutku kada plućni arterijski tlak doseže svoju najveću vrijednost. U zoni 3 postoji kontinuirani protok krvi iz razloga što je kapilarni tlak u alveolama konstantno viši od tlaka zraka u alveolama (3, 4).

### 3.2. PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA (PAH)

PAH je progresivna bolest koja poglavito zahvaća male plućne arteriole. Kombinacija endotelne disfunkcije i povećane kontraktilnosti malih plućnih arteriola, proliferacije i remodeliranja stanica endotela i glatkih mišićnih sranica te in situ tromboze dovodi do progresivnog sužavanja krvnih žila. To rezultira progresivnim povećanjem rezistencije krvnog protoka i povećanjem tlaka unutar plućne arterijske mreže. Definirana je vrijednošću prekapilarnog plućnog tlaka: mPAP >20 mm Hg, PWP  $\leq$ 15 mm Hg i PVR  $\geq$ 3 Woodove jedinice (1, 6).

PH može biti idiopatska, nasljedna ili povezana s drugim bolestima, kao što su bolest vezivnog tkiva, HIV infekcija, portalna hipertenzija, anemija srpastih stanica i kongenitalna srčana bolest. PH također može biti uzrokovana djelovanjem određenih lijekova i toksina. Rijetko su uzroci PAH-a plućna veno-okluzivna bolest i perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta. Različiti tipovi PAH-a u podlozi imaju zajednički patogenetski mehanizam koji vodi u desnostrano srčano zatajenje i ranu smrt (6).

Također, većina spoznaja o patofiziologiji PH dolazi od modela PAH-a te su mnogi koncepti patofiziologije PAH-a pronađeni i u drugim tipovima PH (1).

#### 3.2.1. Patogeneza plućne arterijske hipertenzije

Poznato je nekoliko patogenetskih mehanizama koji dovode do razvoja PAH-a. Među najbolje istražene čimbenike ubrajaju se poremećena homeostaza vazoaktivnih medijatora, upala i poremećaj imunološkog odgovora, nasljedne genske mutacije (najpoznatija je mutacija BMPR2 gena), epigenetski čimbenici, spolne razlike, poremećaj metabolizma na više razina te djelovanje čimbenika okoliša (1, 6).

### 3.2.1.1. Poremećaj na razini krvnih žila

#### 3.2.1.1.1. Promjene u angiogenezi

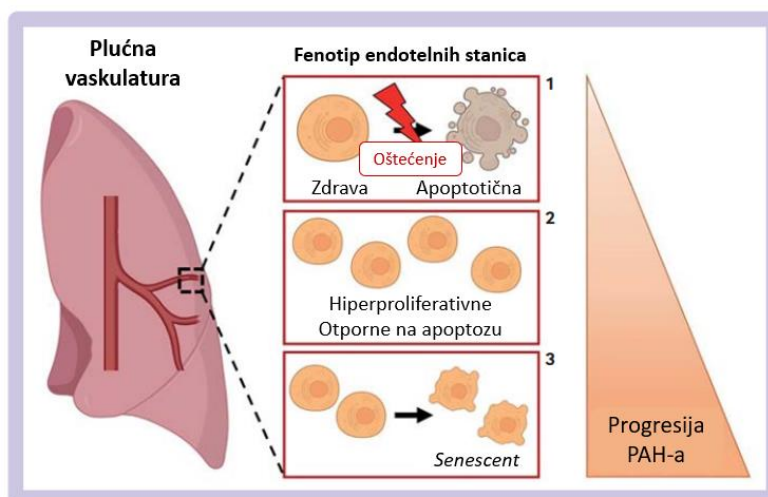
Glavni mehanizam u razvoju plućne arterijske hipertenzije je poremećaj u angiogenezi. Krvne žile u plućima obložene su jednim slojem plućnih arterijalnih endotelnih stanica (PAEC, eng. *pulmonary artery endothelial cells*), a njihova uloga je održavanje vaskularne homeostaze. Promjene unutar tih stanica dovode do oštećenja angiogeneze (1).

Progresijom bolesti uočavaju se različiti promijenjeni fenotipovi PAEC-a. U ranim fazama oštećenja angiogeneze, PAEC odlaze u apoptozu, što uzrokuje gubitak malih krvnih žila u plućima. U ovom se stadiju izdvaja manji dio stanica koje ne podlegnu apoptozi, već, suprotno tome, hiperproliferiraju. To je hiperproliferativni fenotip PAEC-a koji doprinosi razvoju pleksiformnih lezija i opstrukciji plućnih krvnih žila. U kasnim stadijima PAH-a, PAEC stanice mogu poprimiti poseban fenotip (eng. „*senescent*“), što dovodi do ireverzibilnosti bolesti (slika 3) (1).

Redukcija u broju pericita koji oblažu male krvne žile pluća također dovodi do poremećaja funkcije PAEC-a. Ona je uzrokovana defektom u motilitetu i polaritetu samih pericita, što u konačnici dovodi do progresivnog gubitka malih krvnih žila (1).

Nadalje, utvrđeno je da disfunkcionalne endotelne progenitorske stanice također doprinose razvoju plućne hipertenzije, kao i uključenost vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF, eng. *vascular endothelial growth factor*) (1).

Pleksiformne lezije su patognomonične za idiopatsku plućnu arterijsku hipertenziju (IPAH, eng. *idiopathic pulmonary arterial hypertension*). Njih sačinjava fokalno proliferirani endotel obložen miofibroblastima, glatkim mišićnim stanicama i vezivnim matriksom, a smještene su u preacinusnim i acinusnim arterijama. Otkrivene su četiri različite vrste pleksiformnih lezija, a smatra se da njihovu razvoju doprinose anastomoze bronhalnih arterija (1).



Slika 1: Teorija promjene fenotipa endotelnih stanica kod PAH-a i progresije do ireverzibilnog stadija bolesti. Preuzeto iz Bousseau i sur. (1) i prevedeno na hrvatski jezik.

#### 3.2.1.1.2. Poremećaj homeostaze vazoaktivnih faktora

Otprije je poznato da su vazokonstriktivne karakteristike PAH-a djelomično uzrokovane disfunkcijom endotela i poremećenom ravnotežom različitih vazoaktivnih medijatora. Među dobro proučene medijatore ubrajaju se prostaciklin ili prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>, eng. *prostaglandin I<sub>2</sub>*), slobodni radikal dušikovog oksida (NO) i endotelin-1 (ET-1, eng. *endothelin-1*). To saznanje čini osnovu trenutne farmakoterapije za PAH (7).

Prostaciklin (PGI<sub>2</sub>) se sintetizira iz prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>, eng. *prostaglandin H<sub>2</sub>*), metabolita arahidonske kiseline. PGI<sub>2</sub> ima snažano vazodilatatorno djelovanje te inhibira aktivaciju trombocita. U uzorku urina pacijenata s PAH-om otkrivene su snižene koncentracije produkata razgradnje PGI<sub>2</sub> i povišene koncentracije produkata razgradnje tromboksana A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>, eng. *thromboxane A<sub>2</sub>*), koji je također derivat PGH<sub>2</sub>. TXA<sub>2</sub> posjeduje suprotni učinak od PGI<sub>2</sub>. Njegovo djelovanje je vazokonstriktivno i trombocit-aktivirajuće. Naime, prostaciklin sintaza, koja pretvara PGH<sub>2</sub> u PGI<sub>2</sub>, reducirana je u plućima pacijenata s IPAH-om, što dovodi do povećane sinteze TXA<sub>2</sub> (7).

NO nastaje od L-arginina djelovanjem nekoliko izoformi sintaze dušikovog oksida (NOS, eng. *nitric oxide synthase*) i drugih kofaktora. Važnost NO-a je u njegovom vazodilatatornom djelovanju te inhibiciji patoloških značajki PAH-a. Patološke značajke PAH-a podrazumijevaju

apoptozu PAEC, proliferaciju glatkih mišićnih stanica plućne arterije (PASMCM, eng. *pulmonary artery smooth muscle cells*) i agregaciju trombocita. Mehanizmi koji dovode do smanjene sinteze NO-a u PAH-u su smanjena ekspresija NOS-a, smanjena dostupnost supstrata, oksidacija kofaktora važnih za sintezu te brza eliminacija reaktivnih kisikovih spojeva (ROS, eng. *reactive oxygen species*) prisutnih u okolnom mediju. Ekspresija endotelnog NOS-a (eNOS, eng. *endothelial nitric oxide synthase*) smanjena je u pojedinim dijelovima pluća pacijenata s PAH-om, no paradoksalno se uočava njezina povećana prisutnost u pleksiformnim lezijama (7).

ET-1 je peptidni hormon čija se sinteza poglavito odvija unutar endotela. ET-1 ostvaruje svoje učinke preko dva G-protein spregnuta receptora, ET-A i ET-B, koji su eksprimirani na glatkim mišićnim stanicama krvnih žila. Ekspresija ET-1, njegovih aktivirajućih proteaza i receptora, povećana je u PAH-u, gdje uzrokuje vazokonstrikciju i proliferaciju PASMCM-a (7).

#### 3.2.1.2. Upala i poremećaj imunološkog odgovora

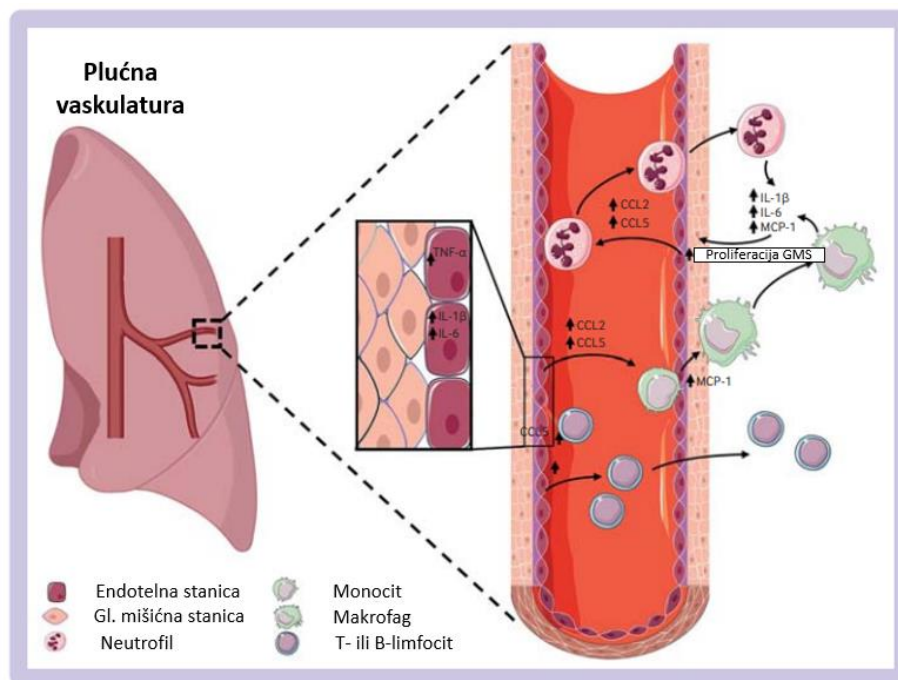
Upala je prisutna kod različitih oblika PH. U PH povezanoj s bolešću vezivnog tkiva, kod IPAH i nasljedne plućne arterijske hipertenzije (HPAH, eng. *heritable pulmonary arterial hypertension*) opažen je snažan upalni odgovor. Nedavno je otkriven koncept imunoloških fenotipova u različitim grupama PAH-a. Važnu ulogu u remodeliranju plućnih krvnih žila imaju kemokini i citokini. Oni utječu na PAEC i upalne stanice. Interleukin 6 (IL-6) i interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) svojim djelovanjem uzrokuju proliferaciju, migraciju i diferencijaciju PAEC, PASMCM i upalnih stanica. Autoantitijela također mogu potaknuti upalu i imunološku aktivaciju u PAH (1).

Mutacijama uzrokovana disfunkcija BMPR2 u PAEC uzrokuje smanjenje razina apelina, koji ima zaštitnu ulogu, te povećanje razina faktora rasta fibroblasta 2 (FGF2, eng. *fibroblast growth factor 2*), mitogenom aktiviranih protein-kinaza (MAPK, eng. *mitogen-activated protein kinase*), IL-1 $\beta$  i IL-6, koji imaju proupalno djelovanje. Sami IL-6 i IL-1 $\beta$  mogu potaknuti sintezu FGF2 u PAEC stanicama, koji potom uzrokuje hiperproliferaciju PASMCM stanica i fibroblasta plućne arterije (1).

U krvi bolesnika s IPAH-om nalaze se više razine kemokina, koji pomažu u procesu migracije leukocita. Primjer takvih molekula su CCL5 (eng. *C-C motif chemokine ligand 5*) i CCL2 (eng. *C-C motif chemokine ligand 2*). CCL5 privlači monocite i T-limfocite te može aktivirati mitogenu aktivnost putem endotelina 1, čime u konačnici uzrokuje vazokonstrikciju. CCL2 (također poznat pod nazivom monocitni kemoatraktantni protein 1) uzrokuje regrutaciju monocita na mjesto upale te tako uzrokuje proliferaciju i dediferencijaciju PASMCM-a. CCL2

sintetiziraju monociti, PAEC i PASMCI pod utjecajem IL-1 $\beta$  i IL-6 (1). Navedeni procesi ilustrativno su prikazani na slici 4.

U teškoj IPAH uočena je pojačana infiltracija stijenki krvnih žila pluća makrofagima, T-limfocitima i B-limfocitima. To ukazuje na činjenicu da infiltracija stijenki krvnih žila upalnim stanicama potiče vazokonstrukciju i remodeliranje plućne vaskulature. Citokini poput IL-6, IL-1 $\beta$  i monocitnog kemoatraktantnog proteina 1 (MCP-1, eng. *monocyte chemoattractant protein-1*) također potiču vazokonstrukciju te hiperproliferaciju PAEC i PASMCI stanica (1).



Slika 2: Pregled glavnih upalnih procesa uključenih u patogenezu PAH-a; GMS - glatke mišićne stanice. Preuzeto iz Bousseau i sur. (1) i prevedeno na hrvatski jezik.

### 3.2.1.3. Uloga genetike u patogenezi PAH-a

#### 3.2.1.3.1. BMPR2 mutacije

Otkrićem uzročnih heterozigotnih mutacija u genu za koštani morfogenetski protein 2 (BMP2, eng. *bone morphogenic protein-2*) u familijarnim slučajevima PAH-a došlo je do veoma važnih spoznaja koje su pomogle u razumijevanju bolesti. BMPR2 gen kodira receptor tipa 2, koji se nalazi na staničnoj membrani. BMPR2 pripada superobitelji TGF- $\beta$  receptora (TGF- $\beta$ , engl. *transforming growth factor  $\beta$* ) (9).

Mutacije BMPR2 prisutne su u približno 75% slučajeva HPAH-a i u oko 25% slučajeva IPAHA-a. Ove se mutacije nasljeđuju autosomno dominantno. Penetracija bolesti veća je kod žena (42%) nego kod muškaraca (14%). Otkriveno je da se kod osoba s BMPR2 mutacijama bolest pojavljuje u mlađoj životnoj dobi, da imaju težu kliničku sliku te da pokazuju smanjen odgovor na terapiju vazodilatatorima. Navedene činjenice ukazuju na to da spol te drugi genetski i okolišni čimbenici imaju snažan utjecaj na nastanak i manifestaciju bolesti (7).

U plućnom tkivu i endotelnim stanicama pacijenata s PAH-om koncentracije BMPR-2 snižene su za oko 75% u odnosu na ekspresiju istog receptora u normalnim uvjetima. Oslabljena BMPR-2 signalizacija potencijalno pridonosi nastanku bolesti povećanjem osjetljivosti PAEC-a na apoptozu te, s druge strane, uzrokuje hiperproliferaciju PASM stanica. Smanjena ekspresija BMPR2 u endotelu uzrokuje i poremećaj funkcije mitohondrija te upalu (7).

#### 3.2.1.3.2. Druge mutacije

Manji udio slučajeva PAH-a može se povezati s mutacijama u drugim komponentama signalnog puta BMP proteina. Primjer takvih mutacija su mutacije ACVRL1 gena (*ACVRL-1*, eng. *activin A receptor like type 1*), koji kodira za tip I BMP receptor ALK1 (eng. *activin receptor-like kinase 1*), zatim mutacije ENG gena (eng. *endoglin*), koji kodira za endoglin pomoćni receptor, i mutacije SMAD9 (eng. *SMAD Family Member 9*), koji kodira za BMP transkripcijski medijator Smad 8 (8).

Sekvenciranjem cijelih egzoma obitelji oboljelih od PAH-a, mutacije u genima koje nisu povezane s kanonskim BMP signalnim putovima pronađene su u oko 1-3% svih slučajeva. Primjer takvih mutacija su mutacije u KCNK3 genu (eng. *potassium two pore domain channel subfamily K member 3*), koji kodira za pH-osjetljivi kalijev kanal TASK-1 (eng. *TWIK-related acid-sensitive K<sup>+</sup> channel 1*), i mutacije u CAV1 genu (eng. *caveolin 1*), koji kodira za caveolin 1, koji je membranski protein važan za formiranje kaveola (dijelova membrana bogatih lipidnim splavima) (8).

Sekvenciranjem cijelog egzoma kod plućne veno-okluzivne bolesti (PVOD, eng. *pulmonary veno-occlusive disease*) i plućne kapilarne hemangiomasioze (PCH, eng. *pulmonary capillary hemangiomatosis*) (koje pripadaju u grupu 1 plućne hipertenzije) u obiteljima s autosomno recesivnim oblicima bolesti pronađene su bialelne mutacije u EIF2AK4 genu (eng. *eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4*). To je gen koji kodira za eukariotski



faktor inicijacije translacije 2  $\alpha$  kinaze, a njegova mutacija je temeljna mutacija u ovim nasljednim bolestima (8).

#### 3.2.1.4. Poremećaj metabolizma

Promjene metabolizma igraju ključnu ulogu u patogenezi PAH-a, a osnovni mehanizam na kojemu se temelje je prijelaz s oksidativne fosforilacije na glikolizu, što je poznato kao Warburgov učinak. Karakteristike promijenjenog metabolizma u PAH-u su pojačana citoplazmatska glikoliza i glutaminoliza, poremećaj funkcije mitohondrija i poremećaj oksidacije masnih kiselina (1).

Studije koje su proučavale važnost pojačane citoplazmatske glikolize (unutar PAEC i PASM stanica) u patogenezi PAH-a dokazale su kako se utilizacija glukoze u velikoj mjeri pomiče prema nastanku laktata te odmiče od ciklusa trikarboksilne kiseline. To rezultira smanjenjem stvaranja ATP-a u mitohondrijskom ciklusu trikarboksilne kiseline. Uzrok takvom funkcioniranju je povećanje ekspresije 6-fosfofrukto-2-kinaze/fruktoza-2,6-bifosfataze 3 (PFKFB3, eng. *6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3*) i laktat dehidrogenaze B u dijelovima plućnog tkiva i PAEC stanicama (1).

Osim promjena u metabolizmu glukoze, kod PAH-a je prisutan i poremećaj metabolizma mitohondrija. U PAEC i PASM je reduciran broj mitohondrija, a u endotelnim je stanicama smanjena i potrošnja kisika te mitohondrijska DNA. Smanjenje antioksidansa dismutaze 1 i 2 dovodi do povećanog nastanka reaktivnih kisikovih spojeva u PAEC. U PASM su fragmentirane membrane mitohondrija te je smanjena mitohondrijska respiracija (1).

Inhibicija piruvat dehidrogenaze je jedan od ključnih mehanizama koji doprinose nastanku Warburgovog učinka. Piruvat dehidrogenaza je katalizator u mitohondrijskoj proizvodnji acetil-koenzima A iz piruvata, a njegova inhibicija dovodi do nevezane glikolize i smanjene mitohondrijske upotrebe piruvata (1).

Trenutno dostupno znanje o poremećaju oksidacije masnih kiselina u PAH-u je oskudno. Neka istraživanja ukazuju na smanjenje medijatora oksidacije masnih kiselina u PAEC, dok druga ističu povećanje produkata slobodnih masnih kiselina srednjeg i dugog lanca (što govori u prilog lipotoksičnosti). U plućima i desnom ventrikulu pacijenata s PAH-om uočena je pojačana regulacija metabolizma glutamata, a ta činjenica se povezuje s pro-proliferativnim fenotipom (1).

Metaboličke promjene prisutne su i u drugim tipovima stanica. Primjerice, u fibroblastima i stanicama imunološkog sustava uočeno je povećanje aerobne glikolize. Također, u desnom ventrikulu je opisano povećanje aerobne glikolize, smanjenje oksidacije masnih kiselina i smanjenje mitohondrijskog metabolizma. (1)

Bolesnici s PAH-om imaju značajnu inzulinsku rezistenciju i dislipidemiju, a one su povezane s lošim ishodom bolesti (1).

U PASMCM stanicama bolesnika s PAH-om smanjena je ekspresija mitohondrijskog uniportera kalcija (MCU, eng. *mitochondrial calcium uniporter*). Ta činjenica objašnjava povezanost poremećaja metabolizma i promjene u dinamici mitohondrija. Budući da MCU omogućava prolaz kalcijevih iona iz citosola stanica u mitohondrije, njegova smanjena ekspresija uzrokovat će porast koncentracije kalcija u citosolu te smanjenje koncentracije mitohondrijskog kalcija. Povećane razine citosolnog kalcija uzrokuju vazokonstrukciju, proliferaciju vaskularnih stanica i fisiju mitohondrija, dok niske koncentracije mitohondrijskog kalcija inhibiraju enzime osjetljive na kalcij koji su uključeni u oksidaciju glukoze. Smanjenje MCU u PAH-u uzrokovano je povećanim razinama mikroRNA miR25 i miR138, koji pripadaju epigenetskim mehanizmima nastanka bolesti (9).

#### 3.2.1.5. Uloga epigenetike u patogenezi PAH-a

Epigenetski modifikatori imaju iznimno važnu ulogu u kontroli genske ekspresije i aktivnosti gena. To čine pomoću procesa metilacije DNA (eng. *deoxyribonucleic acid*), acetilacije, modifikacije histona i RNA-interferencije (eng. *ribonucleic acid*) (1).

Postoje značajne razlike između obrazaca DNA metilacije PAEC i PASMCM stanica u bolesnika s PH-om u odnosu na zdrave osobe. U bolesnika s PAH-om uočena je hipermetilacija gena SOD2 (eng. *superoxide dismutase 2*). Ova hipermetilacija doprinosi aktivaciji proliferativne i antiapoptotičke signalizacije u PASMCM. U plućima pacijenata s PH-om identificirana je povećana ekspresija DNA metiltransferaze 3 $\beta$ , enzima koji je odgovoran za metilaciju DNA (1).

Acetilacijom ili deacetilacijom histona pomoću enzima histon acetiltransferaze i histon deacetilaze mijenja se struktura histona, na način da se facilitira ili inhibira dostupnost DNA transkripcijskoj mašineriji. U bolesnika s PAH-om pojačana je regulacija BRD4 proteina (eng. *bromodomain-containing protein 4*) koji pripada obitelji proteina koji ulaze u reakciju s

acetiliranim histonima. Ta se regulacija odvija u plućima, distalnim plućnim arterijama i PASMC bolesnika s PAH-om. U tijeku je kliničko ispitivanje lijeka nazvanog apabetalon, koji cilja na ovaj protein (1).

Nekodirajuće RNA, osobito mikroRNA (miRNA), također igraju ulogu u epigenetskim modifikacijama DNA te na taj način pridonose različitim biološkim procesima koji su uključeni u razvoj plućne arterijske hipertenzije. Primjerice, promjene u signalizaciji miR-424, miR-503, miR-204 i miR-143 povezuju se s promjenama u fenotipu stanica i razvoju plućne arterijske hipertenzije (1).

#### 3.2.1.6. Spolne razlike

Prevalencija PAH-a veća je u žena nego u muškaraca, s omjerom u svim oblicima PAH-a 1.4-4.1 : 1. Unatoč tome, žene oboljele od PAH-a imaju manje izražene hemodinamske promjene te bolju kliničku sliku i ishode preživljenja. Kod žena s PAH-om uočena je bolja funkcija desne klijetke, očuvana e젝cijska frakcija desne klijetke i bolji odgovor desne klijetke na liječenje. Navedene hemodinamske varijable poprimaju lošije vrijenosti u postmenopauzi, a preuranjena menopauza je važan čimbenik nastanka PAH-a kod žena. Te činjenice nas mogu dovesti do zaključka da spolni hormoni imaju ključnu ulogu u patogenezi plućne arterijske hipertenzije i prilagodbi desne klijetke. Primjerice, funkcija desnog ventrikula u žena povezana je s razinama  $17\beta$ -estradiola u plazmi (1).

Osim  $17\beta$ -estradiola na razvoj plućne hipertenzije mogu utjecati i drugi spolni hormoni. Primjerice, smanjene razine dehidroepiandrosterona povezuju se s razvojem PAH-a u muškaraca. Različite studije objavile su različite rezultate vezano uz djelovanje spolnih hormona na hemodinamiku i funkciju desne klijetke. Dok jedne povezuju niže razine dehidroepiandrosterona i više razine  $17\beta$ -estradiola s lošijim hemodinamskim varijablama i lošijom funkcijom desne klijetke, druge otkrivaju da niske razine dehidroepiandrosteron sulfata i visoke razine testosterona koreliraju s lošijom funkcijom desne klijetke kod muškaraca oboljelih od plućne arterijske hipertenzije (1).

#### 3.2.1.7. Udruženost PAH-a s bolestima vezivnog tkiva

Najčešće bolesti povezane s razvojem PAH-a su bolesti vezivnog tkiva (CTD, eng. *connective tissue disease*), a sistemska skleroza (SSc, eng. *systemic sclerosis*) je najčešća CTD

koja se komplicira PAH-om (čini 75% svih CTD-PAH-a). U 8-12% pacijenata koji boluju od SSc razvit će se PAH, te je ona najčešći uzrok smrti kod pacijenata oboljelih od SSc. PAH se pojavljuje i u oko 1-5% pacijenata oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa (SLE, eng. *systemic lupus erythematosus*) i u oko 3-4% pacijenata s miješanom bolesti vezivnog tkiva (MCTD, eng. *mixed connective tissue disease*). Rijetko se razvije u primarnom Sjögrenovom sindromu, idiopatskim upalnim mioopatijama i reumatoidnom artritisu (10).

Kao i kod IPAH, ključnu ulogu u patogenezi CTD-PAH-a ima endotelna disfunkcija. Poremećaj homeostaze vazoaktivnih medijatora (PGI<sub>2</sub>, NO i ET-1) uzrokuje patološke promjene vaskularnog tonusa i dovode do vaskularnog remodeliranja (10).

Osim važnosti endotelne disfunkcije, velika se važnost u patogenezi CTD-PAH-a pridaje i upali te autoimunskim reakcijama. U plućnim žilama pacijenata oboljelih od CTD-PAH-a otkriveni su infiltrirajući makrofagi i limfociti, komplement, antinuklearna antitijela (ANA), reumatoidni faktor (RF) te druga protutijela. Saznanja dobivena istraživanjima na životinjskim modelima govore da je moguće da citotoksični T-limfociti sudjeluju u maskularizaciji plućne arterije, a da B-limfociti, pomoću protutijela koja sintetiziraju, uzrokuju oštećenje i remodeliranje plućne vaskulature (10).

### 3.2.1.8. Utjecaj vanjskih čimbenika na razvoj PAH-a

#### 3.2.1.8.1. Virusi i paraziti

Pacijenti s HIV-om znatno su podložniji razvoju PAH-a u odnosu na opću populaciju. HIV se smatra jednim od uzročnih čimbenika za razvoj te bolesti. Iako je patogeneza PAH-a kod oboljelih od infekcije HIV-om još uvijek nepotpuno jasna, smatra se da je mala vjerojatnost da se radi o izravnoj infekciji plućnog vaskularnog endotela virusom HIV-a. Misli se da su virusni proteini Nef (eng. *negative regulatory factor*), Tat (eng. *trans-activator of transcription*) i gp120 (eng. *envelope glycoprotein GP120*) glavni čimbenici koji pridonose nastanku vaskularne ozljede i remodeliranju plućnih arteriola kod PAH-a povezanog s HIV-om. Drugi relevantni čimbenici uključuju pojačanu upalu i koinfekciju s pneumocistom ili shistosomozu (11).

Human herpes virus 8 (HHV-8) je vaskulotropni  $\gamma$ -herpes virus povezan s angioproliferativnim poremećajima. Cool i suradnici došli su do saznanja kako postoji korelacija između HHV-8 i razvoja pleksiformnih lezija unutar plućne vaskulature. Iako je ta činjenica još uvijek kontroverzna, in vitro istraživanjima je nedavno dokazano kako HHV-8 infekcija mijenja

obrazac ekspresije gena PAEC stanica, tako što one postaju sklonije razvoju upale, proliferaciji, angiogenezi, remodeliranju matriksa i apoptozi (12).

Infekcija virusom hepatitisa C (HCV) najčešći je uzrok kronične bolesti jetre, no povezana je i s nekoliko ekstrahepatičkih manifestacija, uključujući PH. Većini takvih bolesnika je prije PH dijagnosticirana portalna hipertenzija. Patogeneza portopulmonalne hipertenzije još uvijek nije dovoljno razjašnjena, no patologija plućnih žila korelira s vaskularnom patologijom u IPAH. Nije jasno oštećuje li virus krvne žile izravno ili vaskularne lezije nastaju posljedično djelovanju povišenih razina vazokonstriktorskih, proliferativnih i upalnih medijatora zbog infekcijom izazvane poremećene funkcije jetrenog metabolizma (12).

SARS-CoV-2 virus (eng. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) se također povezuje s razvojem PH. On pomoću S1 proteina (eng. *spike protein*), membranskog glikoproteina M i nukleokapsidnog proteina N također može doprinijeti razvoju disfunkcije endotela i remodeliranju plućne vaskulature (13).

U kroničnoj shistosomozi, koju uzrokuje krvni metilj iz roda *Schistosoma*, također je vidljiv obrazac vaskularne patologije PAH-a, s karakterističnim zadebljanjem intime, medije i adventicije, perivaskularnim upalnim stanicama te pojavom pleksiformnih lezija. U patogenezi PH kod shistosomoze važnu ulogu ima prisustvo parazitskih jajašaca u plućnom tkivu te posljedično tome indukcija upalnih i imunoloških procesa, no točan mehanizam nastanka bolesti nije u potpunosti poznat (12).

#### 3.2.1.8.2. Lijekovi

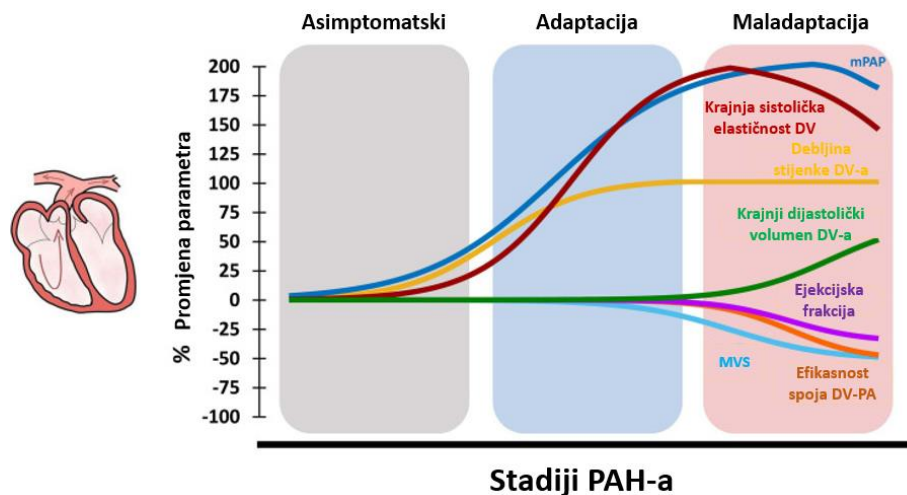
Veliki je broj lijekova koji mogu sudjelovati u patogenezi PAH-a. Anoreksigeni (aminoreks, derivati fenfluramina i benfluoreks) su povučeni s tržišta jer je dokazano da uzrokuju PAH. Pretpostavlja se da oni uzrokuju nastanak PAH-a jer povećavaju razine serotonina, za kojega se zna da djeluje kao čimbenik rasta PASM stanica (14).

Amfetamini, kokain, MDMA (3,4-metilenedioksi-metamfetamin), mazindol (ne-amfetaminski stimulans) i fenteramin (anoreksigen) se također smatraju mogućim čimbenicima za razvoj PAH-a, kao i dasatinib koji se koristi za liječenje kronične mijeloične leukemije. Osim njih PAH se povezuje s liječenjem kemoterapeutičima mitomicinom i ciklofosfamidom, leflunomidom (DMARD, eng. *disease modifying anti-rheumatic drugs*), fluoksetinom (SSRI, eng. *selective serotonin reuptake inhibitors*), diazoksidom (ne-tiazidski

diuretik) i u rijetkim slučajevima nekim drugim lijekovima. No ipak, istraživanja potvrđuju da je samo mali udio pacijenata koji su uzimali navedene lijekove razvio PAH, što govori u prilog većoj važnosti genetskih čimbenika za razvoj same bolesti (15).

### 3.2.2. Disfunkcija desnog ventrikula (DV) u bolesnika s PAH-om

Prognoza PAH-a se može predvidjeti ispitivanjem sposobnosti DV da se prilagodi tlačnom preopterećenju, tj. ispitivanjem funkcije DV. DV se povišenom tlaku u plućnoj cirkulaciji prilagođava na način da prvo prolazi kroz kompenzacijsku adaptivnu koncentričnu hipertrofiju koja rezultira smanjenjem opterećenja stijenke ventrikula i pojačanom kontraktilnošću, što omogućuje održavanje udarnog volumena DV-a. Međutim, budući da mPAP konstantno raste, a hipertrofija DV u jednom trenutku disize svoj plato, gubi se mogućnost daljnje fiziološke prilagodbe. Od te se točke srčani minutni volumen može održati samo kroz maladaptivnu ekscentričnu hipertrofiju (dilataciju) DV i povećanje srčane frekvencije. No, dilatacijom ventrikula opada snaga njegove kontraktilnosti, što u konačnici dovodi do pada ejekcijske frakcije i srčanog minutnog volumena (slika 5) (6, 16).



Slika 3: Shematski prikaz promjena funkcije DV u različitim stadijima PAH-a. Preuzeto iz Sharifi Kia i sur. (16) i prevedeno na hrvatski jezik.

Zbog postojanja međuovisnosti DV i LV, promjene na razini DV dovode do promjena LV. Naime, povećanje volumena DV uzrokuje izvijanje interventrikularnog septuma u prostor LV, što posljedično uzrokuje smanjenje volumena LV te u konačnici dovodi do smanjenog dijastoličkog punjenja LV te smanjenja udarnog volumena. U pacijenata koji su razvili akutno

zatajenje DV-a, mortalitet se procjenjuje na 40% u onih koji zahtijevaju bolnički prijem, s time da neki pacijenti umru od iznenadne srčane smrti (1).

Detaljna molekularna osnova zatajenja DV u PAH-u nije u potpunosti razjašnjena, no postoji nekoliko mehanizama pomoću kojih se može objasniti. U ranom stadiju PAH-a DV prolazi, kako je prethodno rečeno, kroz adaptivne promjene, a to uključuje angiogenezu, hipertrofiju kardiomiocita te povećanje debljine stijenke. Pri tome DV i plućna arterija ostaju funkcionalno povezani. U kasnom stadiju PAH-a DV prolazi kroz maladaptivne promjene, što uključuje metaboličko reprogramiranje, redukciju broja kapilara, fibrozu, apoptozu, upalu, oksidativni stres te disregulaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS). U tom stadiju se gubi funkcionalna povezanost DV i plućne arterije (1).

### 3.2.2.1. Čimbenici koji doprinose maladaptivnim promjenama DV

#### 3.2.2.1.1. Ishemija

Bolesnici s PAH-om često imaju simptome i znakove ishemije miokarda, uključujući bol u prsima i povišenje koncentracije serumskog troponina. Moguće je da je ishemija DV odraz smanjenog perfuzijskog tlaka desne koronarne arterije. Funkcija DV je očuvana sve dok razlika tlakova aorte i DV, tijekom sistole ili dijastole, iznosi više od 50 mmHg. No, kako je u PAH-u prisutna sustavna (aortalna) hipotenzija te povišen tlak u DV (u sistoli i dijastoli), to uzrokuje smanjenje perfuzije desne koronarne arterije, što rezultira ishemijom DV (8).

Ishemija DV također može biti odraz gubitka mikrocirkulacije DV. Mogući uzrok gubitka kapilara je primarno oštećenje endotela u kapilarama DV. Postoji dokaz da pacijenti sa sklerodermijom koji razviju PAH češće obole od zatajenja DV, što može objasniti činjenica o postojanju cirkulirajućih autoantitijela koja su toksična za endotel (8).

#### 3.2.2.1.2. Promjene metabolizma hipertrofičnog DV-a

Masne su kiseline glavni izvor energije u odraslih osoba, te čine 60-90% ukupnog supstrata koji se koristi za produkciju ATP-a u srcu. Istraživanjima PAH-a otkrilo se da metaboličke promjene u DV dovode do značajnih promjena u iskorištavanju supstrata za dobivanje energije. U PAH-u se povećava utok glukoze u stanice u DV te se odvija anaerobna glikoliza. Istovremeno je smanjena oksidacija masnih kiselina u DV, što rezultira povratkom na metaboličko stanje kao u fetusa. Smanjeno iskorištavanje masnih kiselina uzrokuje nakupljanje lipida i toksičnih tvari, što se u oboljelih s PAH-om očituje kao srčana steatoza i lipotoksičnost.

Ovaj metabolički prijelaz s oksidacije masnih kiselina na povećano iskorištavanje glukoze uzrokuje strukturno remodeliranje srca preko niza molekularnih procesa (1, 8).

#### 3.2.2.1.3. Autonomna aktivacija i *down*-regulacija $\beta$ 1 receptora u DV

DV pokazuje manji odgovor na inotrope u odnosu na LV. Koncentracije katekolamina povišene su u bolesnika sa zatajenjem DV zbog PAH-a. Aktivacija autonomnog živčanog sustava u ovih bolesnika snažnija je od one koja se opaža kod zatajenja LV. Miociti unutar DV u slučaju zatajenja DV uslijed PAH-a pokazuju selektivno smanjenje broja  $\beta$ 1-adrenoreceptora,  $\alpha$ 1-adrenoreceptora i dopaminergičkih receptora. Smanjenje ekspresije  $\beta$ 1-receptora u kardiomiocitima čini biološku osnovu za razmatranje upotrebe  $\beta$ -blokatora kao terapije kod zatajenja DV u bolesnika s PAH-om. U provedenim istraživanjima karvedilol je pokazao dobar učinak na zatajenje DV, na način da je uzrokovao smanjenje brzine procesa glikolize te povećao ekspresiju  $\beta$ -adrenergičkih receptora u DV (8).

#### 3.2.2.1.4. Fibroza

Zna se da se kod PH unutar DV javlja fibroza, osobito na točkama insercije DV i interventrikularnog septuma, te da je fibroza glavni čimbenik koji dovodi do zatajenja DV. Ona je dokazana i kvantificirana kardiovaskularnom magnetskom rezonancijom, no potrebna su dodatna istraživanja kako bi se uloga fibroze u zatajenju DV uslijed PAH-a mogla bolje objasniti (8).

#### 3.2.3. Klinička obilježja pacijenata oboljelih od PAH-a

Simptomi i znakovi PAH-a su nespecifični. Najčešći početni simptomi PAH-a jesu dispneja pri naporu, letargija i umor, a posljedica su neadekvatnog povećanja minutnog volumena srca tijekom vježbanja. Navedeni simptomi s vremenom progrediraju, dok se ne razvije teška PAH sa zatajenjem DV-a (7).

Neki od simptoma zatajivanja DV-a jesu bol u prsima pri naporu, sinkopa pri naporu, povećanje tjelesne mase zbog pojave perifernih edema i gubitak apetita. Bol u prsima pri naporu, odnosno angina, obično je posljedica subendokardijalne hipoperfuzije DV-a. Međutim, anginozna je bol povremeno uzrokovana kompresijom lijeve glavne koronarne arterije povećanom plućnom arterijom. Sinkopa uslijed napora relativno je rijedak simptom koji nastaje zbog nedovoljnog povećanja minutnog volumena srca tijekom aktivnosti ili refleksne bradikardije zbog aktivacije mehanoreceptora u DV. Gubitak apetita i abdominalna



bol u desnom gornjem kvadrantu posljedica je pasivne jetrene kongestije. Pacijent se također može žaliti na povećanje opsega abdomena zbog ascitesa (7).

U neobičajene simptome PAH-a ubrajaju se kašalj, hemoptiza i promuklost. Palpitacije uzrokovane aritmijama (npr. atrijska fibrilacija ili undulacija) rijetko se pojavljuju u PAH-u (7).

Inicijalnim fizikalnim pregledom može se otkriti naglašena plućna komponenta (P2) drugog srčanog tona (S2). U bolesnika s očuvanom funkcijom DV-a, drugi srčani ton je uredan ili je usko pocijepan (7).

Fizikalni se nalaz kod zatajivanja DV-a u uznapredovaloj PAH sastoji od povišenog jugularnog venskog tlaka, specifičnog auskultatornog nalaza desnog srca (galopni ritam, široko pocijepani drugi srčani ton, holosistolčki šum trikuspidalne regurgitacije ili dijastolički šum plućne regurgitacije), hepatomegalije, pleuralnog izljeva, ascitesa i perifernih edema (7).

Radiogram prsnog koša uobičajeno pokazuje povećanje promjera središnjih plućnih arterija s atenuacijom periferne plućne vaskulature. Povećanje DV-a, dilatacija desnog atrija i pleuralni izljevi također se mogu vidjeti kako PAH napreduje. Nalazi kompjuterizirane tomografije prsnog koša obično su slični nalazima koji se vide na radiogramu, ali s detaljnijim prikazom struktura. EKG nalaz pacijenata koji nisu razvili zatajivanje DV-a obično ne pokazuje patološke promjene, a kod onih sa zahvaćenošću DV-a uobičajen je nalaz hipertrofije DV-a, bloka desne grane i devijacije električne osi udesno (7).

### 3.3. PLUĆNA HIPERTENZIJA USLIJED BOLESTI LIJEVOG SRCA

#### 3.3.1. Definicija

Bolest lijevog srca najčešći je uzrok PH, te čini oko 70% svih slučajeva PH. Ovaj oblik PH (u ostatku teksta se označava kao PH-LHD, eng. *pulmonary hypertension due to left heart disease*) definira se kao povišen tlak u plućnoj cirkulaciji kao odgovor na povišenje tlaka u LA. Povišenje tlaka u LA ili LV može biti rezultat različitih patologija. S obzirom na klasifikaciju PH prema SZO, PH-LHD se dijeli u četiri podgrupe: PH uslijed zatajivanja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom, PH uslijed zatajivanja srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom, PH uslijed valvularne bolesti i PH uslijed kongenitalnih/stečenih kardiovaskularnih bolesti koje uzrokuju postkapilarnu plućnu hipertenziju (17, 18).

Ono što razlikuje PH-LHD od ostalih grupa PH jesu hemodinamska svojstva. Grupe 1 (iznimka je plućna veno-okluzivna bolest i/ili plućna kapilarna hemangiomatoza), 3, 4 i djelomično 5 karakterizirane su prekapilarnim povišenjem tlaka, dok je grupa 2 karakterizirana primarno postkapilarnim povišenjem tlaka, tj. plućnom venskom hipertenzijom (tablica 2) (18). PH-LHD obuhvaća dvije podskupine: izoliranu postkapilarnu PH (Ipc-PH, eng. *isolated post-capillary PH*) i kombiniranu post- i prekapilarnu PH (Cpc-PH, eng. *combined post- and precapillary PH*). Ipc-PH se pomoću hemodinamskih varijabli definira s mPAP > 20 mmHg, PWP > 15 mmHg i PVR < 3 Woodove jedinice. mPAP je u Ipc-PH povišen isključivo zbog pasivnog prijenosa povišenih tlakova punjenja lijeve strane srca u plućnu cirkulaciju. Cpc-PH se definira kao mPAP > 20 mmHg, PWP > 15 mmHg i PVR  $\geq$  3 Woodove jedinice. U ovom slučaju mPAP je povišen zbog pasivnog prijenosa povišenih tlakova punjenja lijeve strane srca te superponirane plućne vaskularne bolesti. Neki stručnjaci smatraju da je mPAP  $\geq$  25 mmHg pouzdaniji prag od novodefiniranog mPAP > 20 mmHg iz 2018. godine (17, 18).

Trenutne smjernice donesene na 6. Svjetskom simpoziju o plućnoj hipertenziji 2018. godine zagovaraju definiranje Cpc-PH koristeći samo vrijednost PVR-a, međutim najpouzdanija varijabla za opisivanje Cpc-PH ostaje upitna jer sve do sad ponuđene mjere imaju ograničenja. Druge vrijednosti pomoću kojih se može definirati Cpc-PH su transpulmonalni gradijent (TPG, eng. *transpulmonary pressure gradient*) i gradijent dijastoličkog tlaka (DPG, eng. *diastolic pulmonary gradient*). TPG se računa kao razlika mPAP-a i PWP-a, a normalno iznosi  $\leq$  12 mmHg. DPG se računa kao razlika dijastoličkog tlaka u plućnoj arteriji (PADP, eng. *pulmonary artery diastolic pressure*) i PWP-a, a njegova referentna vrijednost je < 7 mmHg. Neki stručnjaci i dalje smatraju da je precizno izmjeren DPG najpouzdanija vrijednost za definiranje PH-LHD, budući da manje ovisi o *preload*-u i srčanom minutnom volumenu (17).

Tablica 2: Klasifikacija PH s obzirom na hemodinamska svojstva plućne cirkulacije prema Maeder i sur. (19)

Grupa	Hemodinamska svojstva
1. Plućna arterijska hipertenzija	prekapilarna PH
- Plućna veno-okluzivna bolest i/ili plućna kapilarna hemangiomatoza	postkapilarna PH, odnosno „kapilarna“ PH
2. Plućna hipertenzija uslijed bolesti lijevog srca	postkapilarna PH, prekapilarna PH
3. Plućna hipertenzija uslijed plućne bolesti i/ili hipoksije	prekapilarna PH
4. Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija	prekapilarna PH
5. Plućna hipertenzija s nejasnim multifaktorskim mehanizmima	prekapilarni i postkapilarni oblici PH

### 3.3.2. Patogeneza i patofiziologija PH-LHD-a

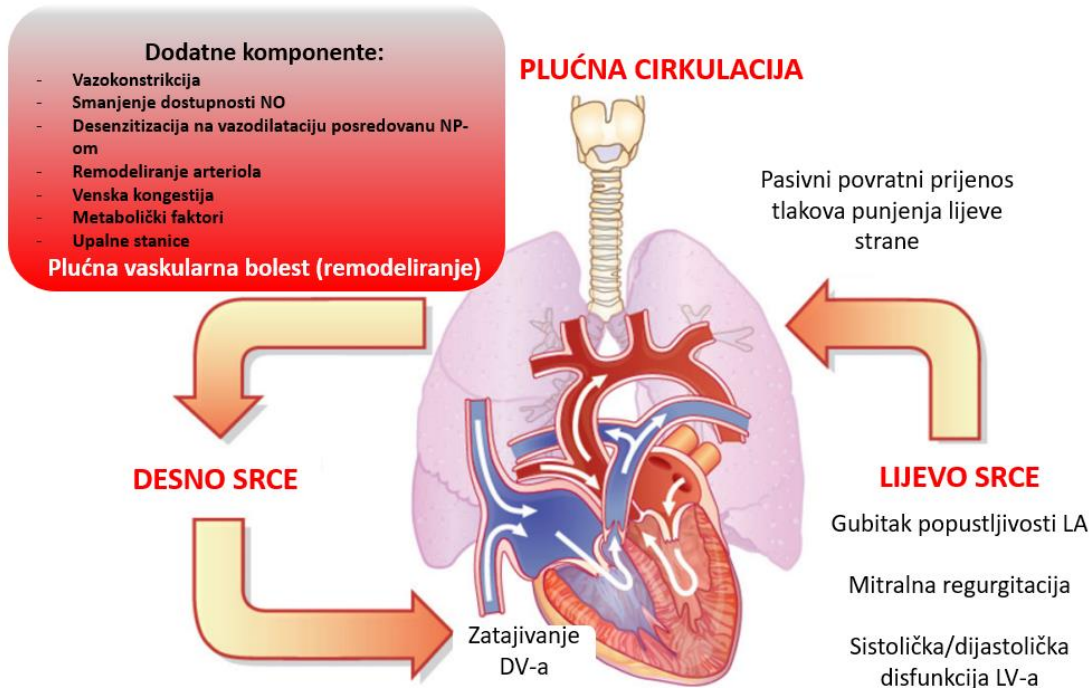
Patogeneza PH-LHD-a je složena i još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Primarni mehanizam nastanka bolesti je povratni prijenos povišenih tlakova punjenja iz lijeve strane srca u plućnu cirkulaciju, što nastaje posljedično sistoličkoj i/ili dijastoličkoj difunkciji LV, mitralnoj regurgitaciji/stenozi, smanjenoj popustljivosti LA i povećanom naknadnom opterećenju zbog krutosti krvnih žila ili aortne stenoze (19).

Uz strukturno preoblikovanje i disfunkciju LV-a, nastanku patogenih promjena u plućnoj cirkulaciji i desnom srcu pridonose i uvećanje, intersticijska fibroza, smanjena popustljivost te oslabljena kontraktilnost LA. Navedene promjene dijastoličkih i sistoličkih karakteristika LA utječu na utok krvi u srce te na srčani izbačaj, a povratni prijenos povišenih tlakova punjenja iz lijeve strane srca dovodi do povišenja tlakova u plućnoj cirkulaciji (20).

U kliničkoj se praksi osnovni mehanizam nastanka PH-LHD-a određuje pomoću neinvazivnih i invazivnih hemodinamskih testova i dodatne slikovne dijagnostike. Važno je otkriti lokalizaciju hemodinamske opstrukcije ili poremećaja u plućnoj cirkulaciji, odnosno u lijevom srcu. Parametri koji se uzimaju u obzir tijekom dijagnostike jesu vrijednosti mPAP-a, PWP-a, vrijednost tlaka u lijevom ventrikulu na kraju dijastole (LVEDP, eng. *left ventricular end-diastolic pressure*) te nalazi slikovne dijagnostike (veličina LA, funkcija mitralnog zalistka, sistolička i dijastolička funkcija LV te funkcija aortnog zalistka) (19).

U većine bolesnika s PH-LHD-om, PH nastaje pasivno, zbog povišenog tlaka u LA i kongestije unutar plućnih vena, što je karakterizirano visokim PWP-om te niskim TPG-om i PVR-om. U pacijenata kod kojih postoji i dodatna prekapilarna komponenta zbog plućne vazokonstrikcije i vaskularnog remodeliranja, uz povišen tlak u LA i PWP, mjeri se i povišen PVR (18). Podliježeći mehanizmi koji dovode do vazokonstrikcije i vaskularnog remodeliranja u plućnoj cirkulaciji jesu smanjena dostupnost NO, povećana ekspresiju ET-1, desenzitizacija na vazodilataciju posredovanu natriuretskim peptidom, infiltracija upalnim stanicama te neurogeni i metabolički čimbenici. Osim toga, hipoksija uzrokuje vazokonstrikciju. Kod postojanja prekapilarne komponente PH, mPAP se dodatno povećava povišenjem PWP-a. Histopatološke promjene vidljive kod tih bolesnika su zadebljanje alveolokapilarne membrane, hipertrofija medije krvnih žila, fibroza intime i adventicije te luminalna okluzija malih plućnih arteriola, dok pleksiformne lezije obično nisu prisutne (20). Istraživanja su pokazala da u uznapređovalom HFrEF-u uspješno rasterećenje LV-a ugradnjom pomoćnog uređaja ne samo da snižava tlak punjenja lijeve strane srca, već snižava i PVR, što govori u prilog tome da su i povišeni tlakovi punjenja lijeve strane srca okidač za nastanak prekapilarne komponente PH, te da je ovaj fenomen djelomično reverzibilan (19).

U PH-LHD-u značajke lijevostranog srčanog zatajivanja dolaze do većeg izražaja od disfunkcije DV-a, što je poznato pod specifičnim nazivom „fenotip lijevog ventrikula“. No, kombinirana post- i prekapilarna PH u sklopu PH-LHD-a može rezultirati disfunkcijom i zatajenjem DV-a, iako stupanj disfunkcije DV-a i povišenje mPAP-a ne moraju biti u proporcionalnom odnosu (18). Patološke promjene DV-a u PH-LHD-u su, kao i kod PAH-a, hipertrofija, fibroza, dilatacija i promjena oblika (koja dovodi do nastanka funkcionalne trikuspidalne regurgitacije i povišenja tlaka u DA). Disfunkcija DV-a rezultira smanjenim udarnim volumenom i ključni je čimbenik u procjeni ishoda PH-LHD-a (20). Sljedeća ilustracija ukratko objašnjava patogenezu i patofiziologiju PH-LHD (slika 6).



Slika 4: Kardiopulmonalna interakcija i patobiologija plućne hipertenzije uslijed zatajivanja lijevog ventrikula. Preuzeto iz Rosenkranz i sur. (20) i prevedeno na hrvatski jezik.

### 3.3.3. Bolesti lijevog srca

U nastavku je prikazan pregled bolesti lijevog srca koje dovode do nastanka PH, te način na koji to čine.

#### 3.3.3.1. Bolesti LV-a

Bilo koji poremećaj kod kojega je prisutna značajna sistolička i/ili dijastolička disfunkcija LV-a, povezana s povišenim LVEDP-om i povišenim tlakom unutar LA, može rezultirati PH-LHD-om. S obzirom na strukturno i funkcionalno stanje LV-a, srčano zatajivanje se dijeli na: 1. zatajivanje srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (HFrEF, eng. *heart failure with reduced ejection fraction*), gdje je ejekcijska frakcija LVEF <40% (LVEF, eng. *left ventricular ejection fraction*), 2. zatajivanje srca sa srednjim rasponom ejekcijske frakcije (HFmrEF, eng. *heart failure with mid-range ejection fraction*), s LVEF = 40-49%, i 3. zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF, eng. *heart failure with preserved ejection fraction*), gdje je iznos LVEF <50%. LV je u bolesnika s HFrEF-om dilatiran, to jest ekscentrično remodeliran, i pokazuje smanjenu sistoličku i dijastoličku funkciju. Nasuprot tome, u bolesnika s HFpEF-om LV nije

dilatiran, već je koncentrično remodeliran, te mu je očuvana ejekcijska frakcija, a dijastolička funkcija je smanjena. Očuvana LVEF je sinonim za normalnu sistoličku funkciju LV-a. I suptilna sistolička disfunkcija LV-a rezultira smanjenjem udarnog volumena srca (19).

#### 3.3.3.2. Bolesti mitralnog zalistka

Mitralna stenoza je bolest koja uzrokuje postkapilarnu PH, koja je, ako traje duže vrijeme, često udružena s povišenjem tlaka u prekapilarnom dijelu plućne cirkulacije. No, danas je češća pojava mitralne regurgitacije, koja također uzrokuje PH. Uzrok tomu je sistolički povratni tok krvi u LA te nakonadno volumno preopterećenje što, ovisno o popustljivosti LA, dovodi do povećanog tlaka u LA te pojave PH. Hemodinamska svojstva PH posljedično mitralnoj regurgitaciji uključuju povišeni mPAP, povišeni PWP s visokim v valovima i visok LVEDP (19).

#### 3.3.3.3. Bolesti aortnog zalistka

Aortna stenoza je najčešća bolest srčanih zalistaka u starijih osoba. Uznapredovala aortna stenoza dovest će do hipertrofije LV-a, dijastoličke disfunkcije LV-a i u konačnici sistoličke disfunkcije LV-a, što će rezultirati povišenjem LVEDP-a, povišenjem tlaka u LA i pojavom PH. Sličnu patofiziologiju imaju i subaortna stenoza, koarktacija aorte i hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija. Aortna regurgitacija dovodi do volumnog preopterećenja LV-a, što rezultira disfunkcijom LV-a, porastom tlaka punjenja, i u konačnici PH-om (19).

#### 3.3.3.4. Bolesti LA

Kronično preopterećenje LA u sklopu bolesti LV-a i bolesti mitralnog zalistka uzrokuje smanjenje popustljivosti i kontraktilnosti LA. Bolest LA može postojati i samostalno, u odsustvu bolesti LV-a. Primjer takve bolesti je fibrozirani lijevi atrij, koji se može pojaviti nakon određenih dijagnostičkih i terapijskih postupaka, a koji je karakteriziran niskim LVEDP-om te diskrepancijom između PWP-a/tlaka lijevog atrija i LVEDP-a (19).

#### 3.3.4. Klinička obilježja pacijenata oboljelih od PH-LHD-a

Bolesnici s PH-LHD-om tipično imaju simptome i znakove povezane sa zatajivanjem srca, primjerice dispneju, umor i znakove plućnog i/ili perifernog edema (17).

Razlikovanje Ipc-PH, Cpc-PH i bolesti lijevog srca bez PH teško je samo na temelju anamneze i fizičkog pregleda. Klinička slika bolesnika s Cpc-PH-om može biti šarolika, od

izoliranog zatajivanja lijevog srca s urednom funkcijom DV-a do zatajivanja desnog srca sa svim popratnim simptomima i znakovima, koji su prethodno spomenuti u odlomku o kliničkoj slici PAH-a (17).

Fizikalnim pregledom mogu se otkriti naglašena plućna komponenta (P2) drugog srčanog tona (S2), šum trikuspidalne regurgitacije, hepatomegalija, ascites i periferni edemi (17).

EKG nalazi pacijenata s PH-LHD-om obično su nespecifični, no neki pacijenti mogu imati nalaze koji upućuju na zatajivanje desnog srca, a to podrazumijeva hipertrofiju DV-a, blok desne grane, devijaciju električne osi udesno ili prisutnost fibrilacije atrijske. Radiografija prsnog koša obično se izvodi u bolesnika s PH-LHD-om kako bi se procijenio uzrok dispneje. Nalazi radiografije obično govore u prilog zatajivanja srca (17).

### 3.4. PLUĆNA HIPERTENZIJA USLIJED PLUĆNE BOLESTI I/ILI HIPOKSIJE

Bolesnici s PH-om koja nastaje posljedično plućnim bolestima i/ili hipoksiji (CLD-PH, eng. *pulmonary hypertension due to chronic lung diseases*) pripada grupi 3 plućne hipertenzije. CLD-PH uključuje PH uslijed opstruktivne bolesti pluća (npr. KOPB), PH uslijed restriktivne bolesti pluća (npr. intersticijske plućne bolesti, abnormalnosti stijenke prsnog koša i neuromuskularne bolesti), bolesti s miješanim restriktivnim i opstruktivnim uzorkom, PH zbog hipoksije u odsustvu plućne bolesti (npr. opstruktivna apneja tijekom spavanja, poremećaj alveolarne hipoventilacije i kronična izloženost velikoj nadmorskoj visini) te PH zbog razvojnih bolesti pluća (21).

Budući da se vrijednost intratorakalnog tlaka mijenja nekoliko puta tijekom respiratornog ciklusa, mjerenje tlakova u plućnoj cirkulaciji je otežano, no CLD-PH je definirana sljedećim hemodinamskim vrijednostima:  $mPAP > 20$  mmHg,  $PWP \leq 5$  mm Hg i  $PVR \geq 3$  Woodove jedinice. Navedene vrijednosti odnose se na prekapilarni dio plućne cirkulacije, jer je CLD-PH karakterizirana prekapilarnim povišenjem tlaka (7). Većina bolesnika s CLD-PH-om ima blago do umjereno povišenje  $mPAP$ -a (20-30 mmHg) (21).

Na CLD-PH bi se trebalo posumnjati kod pacijenata koji boluju od neke od kroničnih bolesti pluća u slučaju kada klinička slika ne odgovara stupnju postojeće plućne bolesti.

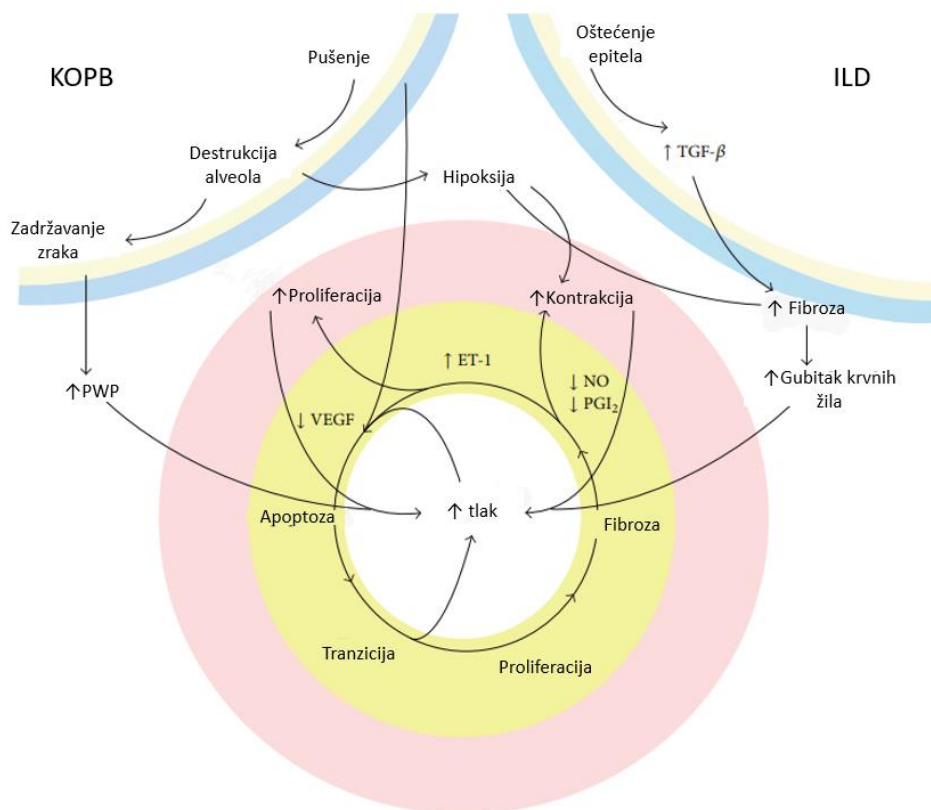
Pacijenti s CLD-PH-om imaju lošiju plućnu funkciju i kraći životni vijek u odnosu na pacijente s kroničnim bolestima pluća koji nisu razvili PH (22).

#### 3.4.1. Patogeneza i patofiziologija CLD-PH-a

Patogeneza CLD-PH-a je multifaktorijalna. Ono što najviše pridonosi razvoju bolesti je hipoksična plućna vazokonstrikcija s remodeliranjem plućnog krvožilja. Neki drugi mehanizmi jesu upalni procesi u stijenci krvnih žila, endotelna disfunkcija, perivaskularna fibroza i trombotička angiopatija. Većina podataka o patogenezi CLD-PH dobivena je od pacijenata s KOPB-om, međutim navedeni mehanizmi zajednički su i drugim bolestima i stanjima u CLD-PH (21).

Hipoksija i kronična upala glavni su čimbenici koji uzrokuju vazokonstrikciju, remodeliranje plućnog krvožilja i PH. Akutna alveolarna hipoksemija djeluje vazokonstriktivno na plućnu cirkulaciju kako bi preusmjerila deoksigeniranu krv prema bolje ventiliranim dijelovima pluća, da bi se sačuvao omjer ventilacije i perfuzije i održalo zasićenje krvi kisikom. Kronična hipoksemija rezultira remodeliranjem plućne vaskulature i povišenjem PVR-a. Smatra se da se to događa iz razloga što kronična hipoksija uzrokuje endotelnu disfunkciju, koja dodatno sprječava homeostatske inhibicijske učinke PGI<sub>2</sub> i NO na vaskularno remodeliranje. Mitohondriji unutar PASMC stanica senzori su za kisik koji pokreću ovaj proces. Oni to čine pomoću reaktivnih kisikovih spojeva koji povisuju unutarstaničnu koncentraciju kalcija, te tako izazivaju vazokonstrikciju. Uloga hiperkarbije i parenhimne destrukcije u patogenezi CLD-PH nije dobro istražena (23). Slika 7 prikazuje mehanizam koji doprinosi razvoju PH u KOPB-u i ILD-u.





Slika 5: Mehanizam nastanka PH u KOPB-u i ILD-u. Preuzeto iz Zangiabadi i sur (23) i prevedeno na hrvatski jezik.

Kronična hipoksija uzrokuje i sustavni upalni odgovor. Plućni makrofagi u stanjima hipoksije luče hipoksijom induciran mitogeni faktor (HIMF, eng. *hypoxia-induced mitogenic factor*) koji preko VEGF-a potiče angiogenezu. Povećana ekspresija IL-6 tijekom hipoksije dodatno potiče upalu i vaskularno remodeliranje (23).

#### 3.4.1.1. PH u opstruktivnim bolestima pluća

Hipoksijom inducirana vazokonstrikcija rezultira povišenjem tlakova u plućnoj cirkulaciji u bolestima poput astme, obliterirajućeg bronhiolitisa i KOPB-a (22).

##### 3.4.1.1.1. Patogeneza PH u KOPB-u

Važnu ulogu u patogenezi PH u KOPB-u ima međudjelovanje hipoksične vazokonstrikcije, upale i gubitka kapilara u dijelovima pluća zahvaćenih bolešću. Hipoksična plućna vazokonstrikcija poznata je pod nazivom Euler-Liljestrandov mehanizam. Kronična

hipoksija, kao što je već ranije spomenuto, uzrokuje vaskularno remodeliranje i povećanje PVR-a. Obudkcijom pacijenata koji su bolovali od uznapredovalog KOPB-a superponiranog PH-om pronađeno je zadebljanje intime i medije krvnih žila te maskularizacija plućnih arteriola. Osim toga, stijenka plućnih krvnih žila infiltrirana je upalnim stanicama, a razine proupalnih citokina (IL-6 i MCP-1) koreliraju s visinom mPAP-a. Liječenje PH u oboljelih od KOPB-a se temelji na liječenju podliježeće bolesti i korekciji hipoksemije (22).

#### 3.4.1.2. PH u restriktivnim bolestima pluća

Primjeri restriktivnih bolesti pluća su intersticijske plućne bolesti (ILD, eng. *interstitial lung disease*), abnormalnosti stijenke prsnog koša i neuromuskularne bolesti. Restriktivne bolesti pluća također su često povezane s razvojem KOPB-a. Mehanizmi koji dovode do toga su, kao i u opstruktivnim bolestima pluća, hipoksična vazokonstrikcija i različiti stupnjevi upale. PH se može pojaviti kao komplikacija u bilo kojoj restriktivnoj plućnoj bolesti; primjerice u pneumokoniozi, hipersenzitivnom pneumonitisu, nespecifičnoj intersticijskoj pneumoniji ili u idiopatskoj plućnoj fibrozi (IPF, eng. *idiopathic pulmonary fibrosis*) (22).

##### 3.4.1.2.1. Patogeneza PH u IPF-u

U patogenezi PH u IPF-u važnu ulogu imaju hipoksična vazokonstrikcija i vaskularno remodeliranje. Za vaskularno remodeliranje odgovorno je oštećenje epitela u IPF-u, koje uzrokuje aktivaciju fibroblasta i otpuštanje proupalnih medijatora (npr. TGF- $\alpha$ ), što uzrokuje apoptozu PAEC stanica. Rezultat toga je smanjenje ukupne površine plućne vaskulature, kao i oslobađanje čimbenika rasta iz PASMCM stanica, što potiče vaskularno remodeliranje (23). Uz tipične hipoksične plućne vaskularne promjene (muskularizacija stijenki arteriola te taloženje kolagena i elastina unutar medije), u bolesnika s IPF-om i PH-om vidljiva je hiperplazija intime i fibroza te reduplikacija unutarnje elastične lamine, što je tipičnije za druge vrste PH (22).

Slično IPA-u, u plućnoj vaskulaturi pacijenata s IPF-om vidljiva je prisutna upala, a dokazane su i povišene razine ET-1, IL-6 i TGF- $\beta$  (22).

Većina oboljelih od PH u sklopu IPF-a pokazuje blagi do umjereni stupanj PH, međutim PH u IPF-u je progresivna i ne pokazuje učinkovit odgovor na terapiju (22).

#### 3.4.1.3. PH u poremećajima disanja u snu

Opstruktivna apneja tijekom spavanja (OSA, eng. *obstructive sleep apnea*) je najčešći i najistraženiji poremećaj disanja u snu (22).

##### 3.4.1.3.1. Patogeneza PH u OSA-i

Kao i kod drugih bolesti koje pripadaju CLD-PH, PH u OSA-i pokazuje blagi do umjereni stupanj težine. Komorbiditeti koji značajno povećavaju rizik od PH u bolesnika s OSA-om jesu KOPB, pretilost i bolest lijevog srca. Hipertenzija i pretilost povećavaju rizik za razvoj plućne venske hipertenzije (22).

Patogeneza PH u oboljelih od OSA-e nije još dobro istražena, ali se pretpostavlja da se temelji na mehanizmima koji su prethodno objašnjeni kod KOPB-a i IPF-a, a koji se odnose na hipoksične uvjete. Ostali čimbenici koji pridonose razvoju PH, a koji su specifični za OSA-u, jesu velike oscilacije u intratorakalnom tlaku, koje se javljaju prilikom inspiratornog napora koji se ulaže kako bi se otvorio okludirani glotis, te velike simpatičke oscilacije u frekvenciji srca i vrijednostima krvnog tlaka, koje mogu utjecati na tlakove punjenja u srcu za vrijeme apneje (22).

##### 3.4.1.4. Patogeneza PH u alveolarnoj hipoventilaciji

Alveolarna hipoventilacija prisutna je u pacijenata s kifoskoliozom i drugim dermatitetima prsnog koša, u neuromišićnim bolestima, metaboličkim bolestima koje dovode do hipoventilacije te sindromu pretilosti s hipoventilacijom. Kao i u prethodnim oblicima CLD-PH-a, patogeneza se i ovdje očituje u hipoksičnoj vazokonstrikciji i posljedičnom vaskularnom remodeliranju (22).

##### 3.4.1.5. PH posljedično kroničnoj izloženosti velikim nadmorskim visinama

Velika nadmorska visina definirana je kao nadmorska visina >2500 m iznad razine mora. Malo je dostupnih podataka o prevalenciji PH na velikim nadmorskim visinama, koja je definirana pomoću mPAP  $\geq 30$  mmHg. Procjenjuje se da stopa znosi  $\geq 5\%$  (22).

#### 3.4.2. Disfunkcija DV- u CLD-PH (KOPB-u)

Budući da je mPAP umjerenom povišen i da se njegova vrijednost sporo povećava u oboljelih od PH uslijed plućne bolesti, DV ima vremena prilagoditi se tako malom povećanju naknadnog opterećenja. Kada je mPAP kronično povišen, DV se dilatira i povećavaju se krajnji

dijastolički i krajnji sistolički volumen. Udarni volumen DV-a obično je očuvan, ali se ejekcijska frakcija smanjuje. Hipertrofija DV-a uslijed perzistentne PH smanjuje napetost stijenke ventrikula i poboljšava spregu DV-a i plućne arterije (24).

Progresivno povećavanje vrijednosti mPAP-a, praćeno je smanjenjem ejekcijske frakcije DV-a. Međutim, smanjenje ejekcijske frakcije DV-a nije istovjetno postojanju ventrikularne disfunkcije. Kontraktilnost je DV-a u stabilnim fazama KOPB-a uredna, bez obzira na vrijednost mPAP-a. Međutim, tijekom faza egzacerbacije KOPB-a mPAP značajno raste, a kontraktilnost DV-a se smanjuje. Egzacerbacije KOPB-a povezane su s dilatacijom i zatajenjem DV-a (23).

Minutni volumen srca obično je održan u KOPB-u, no može rasti tijekom faza egzacerbacije, čak i kada postoje znakovi zatajivanja desnog srca (npr. periferni edemi). Iz tog se razloga uobičajena definicija zatajivanja srca kao smanjenja minutnog volumena ne može primijeniti u ovom slučaju (23).

#### 3.4.3. Klinička obilježja pacijenata oboljelih od CLD-PH-a

Dijagnosticiranje PH u pacijenata s plućnom bolesti i/ili hipoksemijom izuzetno je teško iz razloga što su mnogi simptomi same plućne bolesti slični simptomima PH. Nalazi koji bi trebali potaknuti na razmatranje PH u pacijenata s plućnom bolesti ili hipoksemijom jesu dispneja ili hipoksemija tijekom tjelesnog napora, koja se ne može objasniti stupnjem bolesti plućnog parenhima ili uznapredovalošću podliježećeg poremećaja disanja u snu, nagli pad oksigenacije arterijske krvi nakon vježbanja, bilo koja klinička značajka koja ukazuje na zatajenje desnog srca te određeni nalazi slikovnih pretraga (kompjutorizirana tomografija visoke rezolucije prsnog koša koja pokazuje proširene plućne arterije, atenuaciju periferne plućne vaskulature ili povećanje DV-a) i plućnih funkcionalnih testova (kapacitet difuzije koji je smanjen nerazmjerno težini restriktivne ili opstruktivne plućne bolesti) (21).

### 3.5. PLUĆNA HIPERTENZIJA USLIJED OPSTRUKCIJE PLUĆNE ARTERIJE

Prema revidiranoj klasifikaciji PH iz 2018. godine, PH uslijed opstrukcije plućne arterije dijeli se na dvije podgrupe: kroničnu tromboembolijsku plućnu hipertenziju (CTEPH, eng. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) i druge opstrukcije plućne arterije (2). U ovom poglavlju naglasak će biti na CTEPH. Tablica 3 prikazuje cjelovitu podjelu unutar grupe 4 PH.

Tablica 3: Podjela PH unutar grupe 4 prema klasifikaciji SZO (2)

<b>4. Plućna hipertenzija uslijed opstrukcije plućne arterije</b>
<b>4.1. CTEPH</b>
<b>4.2. druge opstrukcije plućne arterije</b>
4.2.1. sarkom (visokog ili srednjeg gradusa) ili angiosarkom
4.2.2. drugi maligni tumori
renalni karcinom
karcinom maternice
tumori zametnih stanica testisa
drugi tumori
4.2.3. ne-maligni tumori
lejomiom maternice
4.2.4. arteritis u odsustvu bolesti vezivnog tkiva
4.2.5. kongenitalne stenoze plućne arterije
4.2.6. parazitarne infekcije
hidatidoza

#### 3.5.1. Patogeneza i patofiziologija CTEPH-a

CTEPH je karakteristična po prisutnosti opstruktivnog trombotičkog materijala u plućnim arterijama, koji perzistira tijekom razdoblja od najmanje tri mjeseca nakon akutne plućne embolije (PE, eng. *pulmonary embolism*), unatoč korištenju antikoagulantne terapije (25).

Godinama je poznato da se CTEPH ne može objasniti samo pomoću nerazriješenih tromboembolusa u plućnoj cirkulaciji. Trajna opstrukcija plućnih arterija rezultira povećanim

PVR-om, povišenim tlakom plućne arterije i povećanim tangencijalnim naprezanjem u područjima plućne vaskulature koja nisu zahvaćena tromboembolijom. Dakle, akutna PE primarni je događaj, a progresija PH rezultat je progresivnog remodeliranja plućne vaskulature, odnosno distalnih plućnih arterija (promjera 0,1 – 0,5 mm). Nije poznato zašto se kod nekih bolesnika s akutnom PE razvije CTEPH, a kod drugih ne (26, 27).

Kada se govori o mehanizmima koji pokreću razvoj CTEPH-a, važno je odijeliti čimbenike koji sprječavaju potpunu rekanalizaciju plućnih arterija nakon akutne PE i one koji sudjeluju u remodeliranju malih plućnih arterija. Prirodni ishod akutne PE je rezolucija tromba uz ponovnu uspostavu normalnog protoka krvi, najčešće unutar trideset dana od samog događaja. Međutim, u dijelu pacijenata to se ne dogodi, već dolazi do procesa reorganizacije tromboembolijskog materijala u stijenci žile, što posljedično sužava i začepљуje glavne plućne arterije te u konačnici dovodi do CTEPH-a. Ovaj proces karakterizira zadebljanje unutarnjeg sloja krvne žile stvaranjem fibrotičnog tkiva, s taloženjem kolagenskih i elastinskih vlakana uz pomoć  $\alpha$ -SMA (eng. *alpha-smooth muscle actin*) pozitivnih stanica, koje potencijalno nastaju diferencijacijom glatkih mišićnih stanica koje su migrirale iz tunike medije. Reorganizacija nerazriješenog tromboembolijskog materijala dovodi do različitih stupnjeva vaskularne stenoze sa stvaranjem prstenastih ili mrežastih struktura koje ometaju protok krvi. Mehanizmi koji dovode do toga nisu u potpunosti razjašnjeni, no zna se da određeni čimbenici djeluju poticajno na fibroziranje tromboembolusa. Sljedeći čimbenici povezani su s neuspjehom rezolucije tromba: upala i infekcija, biološki i genetski čimbenici, abnormalnosti fibrinogena i poremećaj fibrinolitičke aktivnosti, trombofilija, splenektomija, poremećena angiogeneza i bolest malih krvnih žila (mikrovaskulopatija) (27, 28).

Smatra se da važnu ulogu u patogenezi CTEPH-a imaju upalni procesi. U plazmi bolesnika s CTEPH-om pronađene su povećane koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP, eng. *C-reactive protein*), IL-6, IL-8, interferonom gama induciranog proteina 10 (IP-10, eng. *interferon gamma-induced protein 10*), monokina induciranog interferonom gama (MIG, eng. *monokine induced by gamma interferon*) i upalnog proteina-1 $\alpha$  makrofaga (MIP-1  $\alpha$ , eng. *macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$* ), koji su bili izrazito povišeni u odnosu na zdrave pojedince u kontrolnoj grupi. Štoviše, povišene koncentracije IP-10 (koji uzrokuje migraciju i aktivaciju fibroblasta) i faktora nekroze tumora (TNF, eng. *tumor necrosis factor*) povezuju se s CTEPH-om. Osim toga, zamijećena je i kronična infekcija u vaskularnom tromboembolijskom

materijalu u pacijenata s CTEPH-om. Među nalazima najčešći je bio *Staphylococcus aureus* (25, 27).

Skupina istraživača iznijela je hipotezu da je i neučinkovita angiogeneza uključena u patogenezu CTEPH-a. Uvidjeli su da oboljeli od CTEPH-a imaju smanjenu gensku ekspresiju angiogenih čimbenika te manje SMA (eng. *smooth muscle actin*) pozitivnih glatkih mišićnih stanica u vaskularnom tromboembolijskom materijalu uklonjenom plućnom endarterektomijom (27).

Kao i u drugim oblicima uznapredovale PH, endotelinski sustav se aktivira u oboljelih od CTEPH-a, i može doprinijeti plućnoj vazokonstrikciji te vaskularnom remodeliranju. U plazmi oboljelih dokazana je povišena razina ET-1 i *up*-regulacija endotelinskih receptora tipa B na PASMC (26).

Popularno je mišljenje da bi CTEPH mogla biti posljedica i hiperkoagulabilnog stanja. Međutim, deficijencija proteina C, proteina S i antitrombina te mutacije faktora V i II nisu češće u oboljelih od CTEPH-a nego u zdravoj kontrolnoj grupi. Od čimbenika zgrušavanja pronađene su jedino povišene razine antifosfolipidnih protutijela i lupus antikoagulansa (češće nego u IPAH-u) te faktora zgrušavanja VIII i von Willebrandova faktora (28). U krvi oboljelih od CTEPH-a pronađene su abnormalne molekule fibrinogena, poput fibrinogena A $\alpha$ Thr312Ala. Zajednička osobina svih aberantnih molekula fibrina je njihova sposobnost da se odupire fiziološkoj trombolizi (28).

Kao i u drugim tipovima PH, mnogi smatraju da su neki pacijenti genetski predodređeni za razvoj CTEPH-a, međutim genske varijante povezane s povišenim rizikom od CTEPH-a nisu pronađene. Mutacije BMPR-2 gena, koje su pronađene u IPAH-u i HPAH-u, nisu opisane u CTEPH-u (26). CTEPH se jedino može povezati s mutacijama gena ADAMTS13 i krvnim grupama A, B i AB, dok se ne povezuje s krvnom grupom 0 (29).

Zamijećen je veliki postotak splenektomiranih pacijenata koji su nakon splenektomije oboljeli od CTEPH-a. Postojeće hipoteze uključuju protrombotičku aktivnost abnormalnih eritrocita, interakcije između abnormalnih eritrocita i plućne vaskulature ili abnormalnu aktivaciju trombocita (26). Ono što se još može povezati s CTEPH-om jesu i infekcije ventrikuloatrijskih šantova za liječenje hidrocefalusa te trajnih katetera, nadomjesno liječenje bolesti štitnjače, karcinomi, kronične upalne bolesti poput osteomijelitisa i upalnih crijevnih bolesti. Navedeni čimbenici imaju negativan učinak na preživljenje (29).

Unatoč uvriježenom vjerovanju da je CTEPH povezana s prethodnom akutnom PE, postoje alternativne hipoteze o patogenezi CTEPH-a koje opovrgavaju ulogu akutne ili rekurentne PE, već govore u prilog primarne arteriopatije krvnih žila plućne cirkulacije, koja je sekundarno praćena trombozom *in situ* te plućnom vaskularnom okluzijom. Ova je hipoteza potkrijepljena patofiziološkim razmatranjima kojima se pobuđuje sumnja u teoriju da jedna ili više ponavljajućih epizoda PE mogu rezultirati dovoljno opsežnom okluzijom plućnih krvnih žila da bi izazvale PH. Tome u prilog govori i podatak da je venska tromboza pronađena u oko 50% pacijenata s CTEPH-om. Međutim, velika većina stručnjaka ipak podupire teoriju o postojanju PE koja uzrokuje kaskadu događaja i u konačnici rezultira PH (26).

Uz mehaničku opstrukciju u proksimalnim arterijama, kod nekih se pacijenata razvije manje ili više uznapredovala plućna mikrovaskulopatija, kako je već prethodno spomenuto. Plućna mikrovaskulopatija zahvaća male krvne žile, a same su promjene slične onima u PAH-u. Abnormalna endotelna funkcija, prekomjerna proliferacija glatkih mišićnih stanica, migracija fibroblasta i inhibicija apoptoze u glatkom mišićju krvnih žila rezultiraju vaskularnim remodeliranjem i mikrotrombozom. Osim toga, povećana aktivnost endotelinskog sustava uzrokuje perzistentnu vazokonstrikciju. Ovim promjenama zahvaćena je stijenka distalnih plućnih arterija, što objašnjava redistribuciju plućnog protoka u neokludiranim plućnim arterijama te endotelnu disfunkciju, povećan PVR i povišene tlakove u plućnoj cirkulaciji (28).

### 3.5.2. Klinička obilježja pacijenata oboljelih od CTE-PH-a

U bolesnika s CTE-PH-om prisutni su simptomi tipični za PH, no treba uzeti u obzir i značajke koje su specifične za plućnu tromboemboliju, kako bi dijagnoza bolesti bila upotpunjena. U anamnezi takvih pacijenata mogu se pronaći podatci o akutnoj PE ili podatci koji su u skladu s akutnim venskim tromboembolijskim događajem (primjerice, bol u prsima, nelagoda u donjim ekstremitetima ili produljena atipična pneumonija), koji su bili prisutni mjesecima ili čak godinama prije pojave dispneje. Budući da je dokumentirana povijest venske tromboembolije prisutna u samo oko 40% pacijenata, liječnik bi trebao prepoznati suptilne podatke u anamnezi osoba kojima prethodno nije dijagnosticirana venska tromboembolija. To podrazumijeva podatke o hospitalizaciji ili kirurškom zahvatu, nakon kojih je u pacijenta nastupila dispneja s intolerancijom napora (25).

Specifičan auskultacijski nalaz kod bolesnika s CTE-PH-om jest šum nad plućima koji nastaju kao posljedica turbulentnog protoka krvi kroz djelomično okludirane ili rekanalizirane



plućne arterije. Obilježja navedenog šuma jesu visoka frekvencija, naglašenost tijekom inspirija te bolja čujnost nad posteriornim plućnim poljima nego nad prekordijem. Takav je nalaz specifičan samo za CTE-PH i prisutan je u oko 30% pacijenata (25).

Radiografijom prsnog koša kod pacijenata s CTE-PH-om obično se dobije uredan nalaz, no u nekim je slučajevima moguć nalaz hipoperfuzije i/ili hiperperfuzije nad određenim dijelovima pluća, posljedično PE (25).

### 3.6. PLUĆNA HIPERTENZIJA S NEJASNIM I/ILI MULTIFAKTORSKIM MEHANIZMIMA

Posljednju grupu PH čine različite bolesti koje su često praćene PH-om, a karakteriziraju je nejasni i multifaktorijalni mehanizmi nastanka. Primjer takve bolesti je kronično bubrežno zatajenje (KBZ) kod kojega se PH sve više prepoznaje kao ozbiljan medicinski problem. PH se također često pojavljuje u bolesnika sa sistemnim poremećajima poput sarkoidoze, plućne histiocitoze Langerhansovih stanica (PLCH, eng. *Pulmonary Langerhans cell histiocytosis*), limfangiolejomiozatoze i neurofibromatoze, kao i u metaboličkim poremećajima poput Gaucherove bolesti i bolesti skladištenja glikogena, te u bolesnika s hemaglobinopatijama (30). U ovom će poglavlju biti objašnjena najčešća stanja koja pripadaju 5. grupi PH. Tablica 4 prikazuje cjelovitu podjelu unutar grupe 5 PH.

Tablica 4: Podjela PH unutar grupe 5 prema klasifikaciji SZO (2)

<b>5. Plućna hipertenzija s nejasnim i/ili multifaktorskim mehanizmima</b>	
<b>5.1. hematološki poremećaji</b>	kronična hemolitička anemija mijeloproliferativni poremećaji
<b>5.2. sistemni i metabolički poremećaji</b>	PLCH Gaucherova bolest bolest skladištenja glikogena neurofibromatoza sarkoidoza
<b>5.3. ostala stanja</b>	KBZ s ili bez hemodijalize
<b>5.4. složene kongenitalne srčane bolesti</b>	segmentalna PH univentrikularno srce sindrom scimitar

### 3.6.1. PH povezana s hematološkim poremećajima

#### 3.6.1.1. PH u kroničnim hemolitičkim anemijama

Još uvijek nije potpuno razjašnjena povezanost PH s kroničnom hemolitičkom anemijom, no zna se da su patogenetski mehanizmi multifaktorijski i složeni. PH se najčešće pojavljuje u bolesti srpastih stanica. Druge hemolitičke bolesti koje se povezuju s PH-om jesu  $\alpha$ -talasemija,  $\beta$ -talasemija, nasljedna sferocitoza, mikroangiopatska hemolitička anemija i paroksizmalna noćna hemoglobinurija (31).

##### 3.6.1.1.1. Patogeneza PH u bolesti srpastih stanica

Bolest srpastih stanica (SCD, eng. *sickle cell disease*) pojavljuje se u homozigota s mutacijom Glu6Val u  $\beta$ -podjedinici hemoglobina te se tada očituje kao anemija srpastih stanica, ili se može pojaviti kao heterozigotna forma poput hemoglobinske S- $\beta$  talasemije. Ova mutacija rezultira sintezom strukturno abnormalnog hemoglobina S. Polimerizacija hemoglobina S uzrokuje hemolizu, okluziju krvnih žila, kroničnu upalu, anemiju i pojačan odgovor na hipoksiju (32).

PH u SCD može biti različitog podrijetla, stoga se može očitovati kao prekapilarna (plućna arterijska) PH, postkapilarna (plućna venska) PH ili plućna tromboembolijska PH. Neki pacijenti mogu imati istovremeno prekapilarnu i postkapilarnu PH (33).

Hemoliza je odgovorna za razvoj PH u svim hemolitičkim anemijama. Ona uzrokuje endotelnu disfunkciju i oksidativni stres, kroničnu hipoksemiju, kroničnu tromboemboliju, kroničnu bolest jetre, preopterećenje željezom i aspleniju. Hemoliza rezultira otpuštanjem hemoglobina u plazmu, gdje on uzrokuje smanjenje razine NO, te tako suzbija vazodilacijski učinak NO-a. Osim toga, hemoliza također uzrokuje otpuštanje arginaze u plazmu, što smanjuje koncentraciju arginina, supstrata za sintezu NO-a. Drugi učinci povezani s hemolizom koji mogu pridonijeti patogenezi PH jesu povećana stanična ekspresija endotelina, proizvodnja slobodnih radikala, aktivacija trombocita i povećana ekspresija molekula koje posreduju endotelnu adheziju (34).

Splenektomija (kirurška ili funkcionalna) rizični je čimbenik za razvoj PH, kao što je spomenuto u prethodnim poglavljima o CTEPH. Međutim, ona igra još važniju ulogu u razvoju PH kod hemolitičkih anemija. Smatra se da gubitak slezene povećava cirkulaciju trombocitnih

medijatora i starih eritrocita, što rezultira aktivacijom trombocita te mogućim povećanjem intravaskularne hemolize (34).

Kronična zahvaćenost pluća u anemiji srpastih stanica zbog ponavljanih epizoda akutnog prsnog sindroma može dovesti do plućne fibroze i kronične hipoksemije, što u konačnici može rezultirati PH-om. No, od navedenih respiratornih čimbenika relevantnu ulogu u razvoju PH ima jedino kronična hipoksemija (34).

U bolesnika s anemijom srpastih stanica javljaju se poremećaji koagulacije, poput niskih koncentracija proteina C i proteina S, povišenih koncentracija D-dimera i povećane aktivnosti tkivnog faktora. Ovakvo hiperkoagulabilno stanje može uzrokovati trombozu in situ ili plućnu tromboemboliju (34).

#### 3.6.1.1.2. Klinička obilježja pacijenata s PH u bolesti srpastih stanica

PH u SCD-u teško je prepoznati jer se simptomi PH isprepliću sa simptomima anemije. Takav primjer je dispneja u naporu koja je jedan od glavnih simptoma PH, ali i anemije. Pacijenti koji boluju od PH uslijed bolesti srpastih stanica obično su stariji, imaju povišen sistolički krvni tlak, uznapređovaliju hemolitičku anemiju, sniženu saturaciju hemoglobina kisikom, oslabljenu bubrežnu i jetrenu funkciju te potrebu za većim brojem transfuzija eritrocita u odnosu na pacijente s bolesti srpastih stanica i normalnim vrijednostima tlakova u plućnoj cirkulaciji (34). Kateterizacijom desnog srca i ehokardiografijom procijenjeno je da prevalencija PH u SCD-u iznosi 10-33% (33).

Hemodinamska obilježja PH u SCD-u razlikuju se od hemodinamskih obilježja u klasičnim oblicima PH. Ovdje je mPAP umjereno povišen (obično se kreće u rasponu od 30 do 40 mmHg, za razliku od vrijednosti između 50 i 60 mmHg kod drugih oblika PH), PVR je blago povišen, kao i PWR, što nije slučaj u tipičnim oblicima PH. Također treba napomenuti kako PH u SCD-u rezultira povećanim minutnim volumenom srca (u prosjeku oko 10 L/min), kako bi se kompenzirao smanjeni kapacitet prenošenja kisika koji je posljedica sniženog hemoglobina. Zbog ovog fenomena vrlo je vjerojatno da se kod ovih bolesnika s teškom anemijom bilo koji stupanj plućne hipertenzije loše podnosi, što rezultira značajnim morbiditetom i mortalitetom (34).

### 3.6.2. PH u sistemnim poremećajima

Od sistemnih bolesti koje preko multifaktorijalnih mehanizama uzrokuju nastanak PH najčešća je sarkoidoza, stoga će ona biti obrađena u ovome odlomku.

#### 3.6.2.1. PH povezana sa sarkoidozom

Sarkoidoza je multisistemska granulomatozna bolest za koju se smatra da nastaje međudjelovanjem antigena iz okoliša, molekula humanog leukocitnog antigena (HLA, eng. *human leukocyte antigen*) klase 2 i T-staničnih receptora. Uzrok nastanka bolesti je nepoznat, no može se povezati s određenim HLA genima. Budući da nema jedinstvenih nalaza za sarkoidozu, ona se dijagnosticira isključivanjem drugih bolesti. Sarkoidoza zahvaća pluća u 90% dijagnosticiranih pacijenata, a klinička slika je varijabilna i uključuje restriktivnu bolest pluća, opstrukciju protoka zraka, torakalnu adenopatiju i bolest plućnog parenhima. Istraživanjima je dokazano da prevalencija PH u sarkoidozi iznosi oko 23%, sa češćom pojavnosti u bolesnika s respiratornim simptomima i uznapredovalom bolesti pluća uslijed sarkoidoze (31).

##### 3.6.2.1.1. Patogeneza PH povezane sa sarkoidozom

PH povezana sa sarkoidozom (SAPH, eng. *sarcoidosis associated pulmonary hypertension*) može biti posljedica brojnih čimbenika, uključujući bolest plućnog parenhima, vanjsku kompresiju plućne vaskulature uslijed adenopatije, izravnu zahvaćenost miokarda, granulomatoznu arteriopatiju, plućnu venookluzivnu bolest i portopulmonalnu hipertenziju. Iz tog se razloga sarkoidoza klasificira u grupu 5 PH, umjesto u grupu 3 (35).

Prekapilarna PH može biti posljedica hipoksične plućne vazokonstrukcije i destrukcije distalnih vaskularnih struktura s uznapredovalom intersticijskom plućnom bolesti. To se može potvrditi nalazom uznapredovale plućne fibroze u većine pacijenata sa SAPH-om. Ovo obično uzrokuje blagu do umjerenu PH (mPAP <35 mmHg). Međutim, u oko jedne trećine bolesnika sa sarkoidozom ne postoji značajna fibroza, što ukazuje na to da hipoksemija i fibroza nisu jedini uzroci SAPH-a (35).

Granulomatozna vaskulopatija i vaskulitis s obliteracijom arteriola ili venula pronađeni su na obdukcijama bolesnika s primarnom sarkoidozom. Okluzija plućnih krvnih žila granulomima uzrokuje PH i ponekad se može zamijeniti s tromboembolijskom bolesti. Ovaj je nalaz karakterističan za uznapredovaliju SAPH. Granulomatozni vaskulitis može zahvatiti i

postkapilarne krvne žile pluća i uzrokovati fokalnu stenozu i klinički obrazac koji odgovara plućnoj venookluzivnoj bolesti (35).

Sarkoidoza se povezuje s povećanim rizikom od venske tromboembolije, što nosi dodatni rizik za razvoj CTEPH-a u nekih pacijenata. U sarkoidozi je uobičajen nalaz medijastinalne i hilarne limfadenopatije koja može uzrokovati ekstrinzičnu kompresiju plućnih arterija (i vensku stenozu) ili fibrozirajući medijastinitis, što rezultira SAPH-om (35).

Miokard je zahvaćen u 20-25% pacijenata sa sarkoidozom. Iz tog se razloga postkapilarna PH može razviti u sarkoidozi zbog sistoličke ili dijastoličke disfunkcije sa zahvaćenošću LV. Jedno retrospektivno istraživanje koje je provedeno na 130 pacijenata oboljelih od sarkoidoze koji su imali perzistentnu dispneju pokazalo je da 29% ispitanih pacijenata ima SAPH s povišenim PWP >15 mmHg. Postkapilarna SAPH može biti posljedica i ekstrinzične kompresije plućnih vena (35).

### 3.6.3. PH u KBZ-u

Pacijenti s KBZ-om i s terminalnim stadijem KBZ-a koji su na dugotrajnoj hemodijalizi imaju povećan rizik za razvoj PH. PH je i u ovoj populaciji bolesnika neovisni prediktor mortaliteta. Podliježeći mehanizmi u razvoju PH u KBZ-u su višestruki, iako je postkapilarna PH dominantan fenotip (31).

#### 3.6.3.1. Patogeneza PH u KBZ-u

Patogeneza PH u KBZ-u može biti posredovana poremećajem vazoaktivnih i upalnih medijatora, promjenama u protoku krvi kroz srce i pluća te čimbenicima vezanima za dijalizu (35).

##### 3.6.3.1.1. Učinak neravnoteže vazoaktivnih i upalnih medijatora na razvoj PH u KBZ-u

Prisutnost uremijskih toksina u bolesnika s uznapredovalim KBZ-om ili terminalnim stadijem KBZ-a može pridonijeti disfunkciji endotela plućnih žila. Konkretno, povišene koncentracije mono-metil L-arginina, simetričnog dimetil arginina i asimetričnog dimetil arginina uzrokuju inhibiciju NOS-a, te na taj način smanjuju sintezu i bioraspoloživost NO, što uzrokuje vazokonstrikciju. Također postoje dokazi da su povišene razine uremijskih toksina povezane s pojačanim upalnim odgovorom i oksidativnim stresom (35).

ET-1 je dokazano povišen u bolesnika s KBZ-om i u onih na hemodijalizi, a poznato je da on doprinosi remodeliranju krvnih žila. Angiopoetin 1 i 2 su dodatni medijatori koji potiču rast glatkih mišićnih stanica krvnih žila i time sudjeluju u preoblikovanju krvnih žila u plućnoj cirkulaciji (35).

Stanična upala ključni je pokretač bolesti i kod PH i kod KBZ-a. Tome u prilog govore povišene razine cirkulirajućih proupalnih citokina u pacijenata na hemodijalizi koji su razvili PH, osobito IL-1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$  i IL-6 (35).

#### 3.6.3.1.2. Učinak promjena u protoku krvi kroz srce i pluća na razvoj PH u KBZ-u

Prisustvo arteriovenske fistule ili sintetskog arteriovenskog grafta uzrokuje povišenje srčanog minutnog volumena, što posljedično dovodi do povećanog opterećenja LV-a. Kada je ovaj fenomen udružen s primarno povišenim srčanim minutnim volumenom, može se pojaviti sindrom zatajenja srca uslijed visokog srčanog izbačaja. Smatra se da dugotrajno postojanje ovako velikog protoka krvi kroz srce uzrokuje povećano tangencijalno naprezanje endotela plućnih krvnih žila, što posljedično uzrokuje remodeliranje plućnih krvnih žila i intrinzičnu arteriopatiju kod nekih pacijenata (35).

Anemija zbog smanjene sinteze eritropoetina vrlo je česta u bolesnika s KBZ-om. To rezultira kompenzatornim povećanjem minutnog volumena srca (slično onom u SCD-u), povećanjem protoka krvi kroz plućnu cirkulaciju, te dovodi do vaskularnog remodeliranja, kao što je prethodno navedeno (35).

#### 3.6.3.1.3. Učinak čimbenika povezanih s hemodijalizom na razvoj PH u KBZ-u

Hemodijaliza povećava rizik od razvoja PH djelomično zbog postojanja arteriovenskog grafta ili arteriovenske fistule. Osim toga, smatra se da vrsta korištene membrane za dijalizu također može doprinijeti razvoju PH. U bolesnika na hemodijalizi dokazana je povišena koncentracija tromboksana B<sub>2</sub>, koji ima proliferativno, protrombotičko i proupalno djelovanje (35).

#### 4. RASPRAVA

PH složen je poremećaj karakteriziran povišenim krvnim tlakom u plućnoj cirkulaciji. Patogeneza i patofiziologija PH uključuju multifaktorijalno međudjelovanje različitih mehanizama, uključujući hemodinamske promjene, upalne i imunološke procese i endotelnu disfunkciju. Razumijevanje ovih temeljnih mehanizama ključno je za razvoj ciljanih terapijskih strategija. PH može biti i sekundarna bolest, kao posljedica bolesti lijevog srca, plućnih bolesti i/ili hipoksije, kronične tromboembolije te drugih bolesti. U podlozi tih bolesti također se nalaze prethodno navedeni molekularni mehanizmi.

Hemodinamske promjene igraju središnju ulogu u razvoju i napredovanju PH. Kronična vazokonstrikcija plućnih arterija dovodi do povećanog PVR-a, uzrokujući povišeni tlak u plućnoj cirkulaciji. Disregulacija vazoaktivnih medijatora, kao što su ET-1 i PGI<sub>2</sub>, doprinosi vazokonstrikciji. Dodatno, disbalans u homeostazi NO dodatno potiče vazokonstrikciju i vaskularno preoblikovanje. Ove hemodinamske promjene u konačnici dovode do hipertrofije DV-a i zatajenja desnog srca.

Upalni i imunološki procesi pokazali su se kao važni čimbenici u patogenezi PH. Upala unutar plućne vaskulature pokreće kaskadu događaja koji potiču endotelnu disfunkciju i vaskularno remodeliranje. Povećana proizvodnja proupalnih citokina, kao što su IL-6 i TNF- $\alpha$ , te regrutiranje imunoloških stanica, uključujući makrofage i limfocite, pridonose upalnom miljeu. Nadalje, autoimuni mehanizmi uključeni su u određene oblike PH, kao što je CTD-PAH.

Endotelna disfunkcija ključna je značajka PH i pridonosi patofiziološkim procesima. Poremećena funkcija endotelnih stanica remeti osjetljivu ravnotežu između vazokonstriktorskih i vazodilatorskih čimbenika, pogodujući vazokonstrikciji i vaskularnom preoblikovanju. Disfunkcija eNOS-a i smanjena biorasplošivost NO, snažnog vazodilatatora, pridonose endotelnoj disfunkciji.

Iako je naše razumijevanje patogeneze i patofiziologije PH opširno, mnogi aspekti ostaju nepotpuno shvaćeni. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnili precizni molekularni mehanizmi koji leže u osnovi disregulacije vazoaktivnih medijatora, upalnih i imunoloških procesa i endotelne disfunkcije. Identificiranje novih terapijskih ciljeva na temelju ovih mehanizama obećava razvoj učinkovitijeg liječenja.

## 5. ZAKLJUČCI

Za nastanak PH odgovorno je više čimbenika, uključujući upalu, imunološke reakcije, endotelnu disfunkciju i promjene u protoku krvi. Iako se naše razumijevanje temeljnih mehanizama unaprijedilo, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se otkrili točni molekularni putovi koji su uključeni u patogenezu PH. Ovo je znanje neophodno za razvoj ciljanijih i učinkovitijih strategija dijagnostike i liječenja. Suradnja među stručnjacima iz različitih disciplina ključna je za unapređenje razumijevanja bolesti i poboljšanje ishoda za pacijente s PH-om.



## 6. SAŽETAK

PH se definira kao povišenje tlaka u plućnoj cirkulaciji. Prema SZO PH se dijeli u pet skupina. U prvu skupinu pripada plućna arterijska hipertenzija, koja je najčešće idiopatska, no može biti i nasljedna, uzrokovana drugim bolestima i čimbenicima iz okoliša. Glavni patogenetski mehanizmi bolesti su hemodinamske promjene, upalni i imunološki procesi te endotelna disfunkcija. U uznapredovalim stadijima česta je pojava disfunkcije DV-a koja u konačnici može uzrokovati zatajenje DV-a. Ostale četiri skupine PH nastaju sekundarno, kao posljedica drugih bolesti, a tu pripadaju PH uslijed bolesti lijevog srca, PH uslijed plućne bolesti i/ili hipoksije, PH uslijed opstrukcije plućne arterije i PH s nejasnim i/ili multifaktorskim mehanizmima. Simptomi su većinom zajednički pojedinim skupinama PH, a tipično uključuju dispneju, nepodnošenje tjelesnog napora te simptome zatajenja DV-a u uznapredovalim stadijima bolesti.

Ključne riječi: plućna hipertenzija, plućna arterijska hipertenzija, bolest lijevog srca, kronične bolesti pluća, kronična tromboembolija, multifaktorijski mehanizmi

## 7. SUMMARY

PH is defined as an increased pressure in the pulmonary circulation. According to the WHO, PH is divided into five groups. The first group includes pulmonary arterial hypertension, which is usually idiopathic, but can also be hereditary, caused by other diseases and environmental factors. The main pathogenetic mechanisms of the disease are hemodynamic changes, inflammatory and immune processes, and endothelial dysfunction. In advanced stages, RV dysfunction is common, which can ultimately cause RV failure. The other four groups of PH arise secondarily, as a result of other diseases, and include PH due to left heart disease, PH due to lung disease and/or hypoxia, PH due to pulmonary artery obstruction and PH with unclear and/or multifactorial mechanisms. The symptoms are mostly common in all groups of PH, and typically include dyspnea, inability to bear physical exertion and symptoms of RV failure in advanced stages of the disease.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, left heart disease, chronic lung diseases, chronic thromboembolism, multifactorial mechanisms

## 8. LITERATURA

- (1) Bousseau S, Sobrano Fais R, Gu S, Frump A, Lahm T. Pathophysiology and new advances in pulmonary hypertension. *BMJ Med* [Internet]. 23.3.2023 [citirano 20.4.2023.]; 2(1):e000137. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000137>
- (2) Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 24.1.2019 [citirano 16.5.2023.]; 53(1):1802148. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02148-2018>
- (3) Jain V, Bordes SJ, Bhardwaj A. Physiology, pulmonary circulatory system. StatPearls Publishing [Internet]. Siječanj 2023. [citirano 23.4.2023.]; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525948/>
- (4) Pulmonary Circulation, Pulmonary Edema, Pleural Fluid. U: Pocket Companion to Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Elsevier; 2012. str. 298–304
- (5) Chamrathy MR, Kandathil A, Kalva SP. Pulmonary vascular pathophysiology. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. Lipanj 2018 [citirano 1.5.2023.]; 8(3):208–13. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.21037/cdt.2018.01.08>
- (6) Lai Y-C, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res* [Internet]. 20.6.2014 [citirano 1.5.2023.]; 115(1):115–30. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.301146>
- (7) Kelly NJ, Chan SY. Pulmonary arterial hypertension: Emerging principles of precision medicine across basic science to clinical practice. *Rev Cardiovasc Med* [Internet]. 9.11.2022 [citirano 1.5.2023.]; 23(11):378. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.31083/j.rcm2311378>
- (8) Rubin LJ, Hopkins W. Clinical features and diagnosis of pulmonary hypertension of unclear etiology in adults. U: UpToDate [Internet]. 14.5.2023. [citirano 20.5.2023.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-pulmonary-hypertension-of-unclear-etiology-in-adults?search=pulmonary%20hypertension%20due%20to%20obstruction%20of%20pulmonary%20artery&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-pulmonary-hypertension-of-unclear-etiology-in-adults?search=pulmonary%20hypertension%20due%20to%20obstruction%20of%20pulmonary%20artery&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

- (9) Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* [Internet]. 14.3.2018 [citirano 4.5.2023.]; 360:j5492. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j5492>
- (10) Zanatta E, Polito P, Famoso G, Larosa M, De Zorzi E, Scarpieri E, et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. *Exp Biol Med* (Maywood) [Internet]. 22.1.2019 [citirano 5.5.2023.]; 244(2):120–31. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1177/1535370218824101>
- (11) Butrous G. Human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension: considerations for pulmonary vascular diseases in the developing world: Considerations for pulmonary vascular diseases in the developing world. *Circulation* [Internet]. 14.4.2015 [citirano 6.5.2023.]; 131(15):1361–70. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006978>
- (12) Pullamsetti SS, Savai R, Janssen W, Dahal BK, Seeger W, Grimminger F, et al. Inflammation, immunological reaction and role of infection in pulmonary hypertension. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. Siječanj 2011 [citirano 7.5.2023.]; 17(1):7–14. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14609071>
- (13) Eroume À Egom E, Shiwani HA, Nouthe B. From acute SARS-CoV-2 infection to pulmonary hypertension. *Front Physiol* [Internet]. 19.12.2022 [citirano 7.5.2023.]; 13:1023758. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2022.1023758>
- (14) Orphanet: Drug or toxin induced pulmonary arterial hypertension [Internet]. Orpha.net. [citirano 7.5.2023.]. Dostupno na: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=275786](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=275786)
- (15) Ramirez R, Pienkos S, de Jesus Perez V, Zamanian R. Pulmonary arterial hypertension secondary to drugs and toxins. *Clin Chest Med* [Internet]. Ožujak 2021 [citirano 7.5.2023.]; 42(1):19–38. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33541612/>
- (16) Sharifi Kia D, Kim K, Simon MA. Current understanding of the right ventricle structure and function in pulmonary arterial hypertension. *Front Physiol* [Internet]. 28.5.2021 [citirano 10.5.2023.]; 12:641310. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.641310>

- (17) Krishnan U, Horn E. Pulmonary hypertension due to left heart disease (group 2 pulmonary hypertension) in adults. U: UpToDate [Internet]. 8.6.2022. [citirano 11.5.2023.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-due-to-left-heart-disease-group-2-pulmonary-hypertension-in-adults?search=PH%20due%20to%20LHD&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3838095444](https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-due-to-left-heart-disease-group-2-pulmonary-hypertension-in-adults?search=PH%20due%20to%20LHD&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3838095444)
- (18) Stroud S, Airhart SE. The 6th world symposium on PH: PH in left heart disease (part 2). U: American College of Cardiology [Internet]. 30.10.2019. [citirano 11.5.2023.]. Dostupno na: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/10/30/08/08/the-6th-world-symposium-on-ph-part-2>
- (19) Maeder MT, Schoch OD, Kleiner R, Joerg L, Weilenmann D, Swiss Medical Weekly. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. Swiss Med Wkly [Internet]. 17.1.2017 [citirano 12.5.2023.]; 147(0304):w14395. Dostupno na: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/2265>
- (20) Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry J-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. Eur Heart J [Internet]. 27.10.2015. [citirano 12.5.2023.]; 37(12):942–54. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv512>
- (21) Klings ES. Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxemia (group 3 pulmonary hypertension): Epidemiology, pathogenesis, and diagnostic evaluation in adults. U: UpToDate [Internet]. 4.5.2022. [citirano 14.5.2023.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-hypertension-due-to-lung-disease-and-or-hypoxemia-group-3-pulmonary-hypertension-epidemiology-pathogenesis-and-diagnostic-evaluation-in-adults>
- (22) Ruggiero RM, Bartolome S, Torres F. Pulmonary hypertension in parenchymal lung disease. Heart Fail Clin [Internet]. Srpanj 2012 [citirano 14.5.2023.]; 8(3):461–74. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2012.04.010>
- (23) Zangiabadi A, De Pasquale CG, Sajkov D. Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. Biomed Res Int [Internet]. 24.7.2014 [citirano 15.5.2023.]; 2014:739674. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/739674>

- (24) Barberà JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management: Advances in pathophysiology and management. *Drugs* [Internet]. 18.6.2009 [citirano 15.5.2023.]; 69(9):1153–71. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200969090-00002>
- (25) Fedullo PF. Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. U: UpToDate [Internet]. 14.12.2022. [citirano 19.5.2023.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-thromboembolic-pulmonary-hypertension>
- (26) Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* [Internet]. 25.4.2006 [citirano 20.5.2023.]; 113(16):2011–20. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565>
- (27) Ruaro B, Baratella E, Caforio G, Confalonieri P, Wade B, Marrocchio C, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: An update. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 19.1.2022 [citirano 21.5.2023.]; 12(2):235. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12020235>
- (28) Opitz I, Ulrich S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 17.12.2018 [citirano 22.5.2023.]; 148:w14702. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2018.14702>
- (29) Lang IM, Campean IA, Sadushi-Kolici R, Badr-Eslam R, Gerges C, Skoro-Sajer N. Chronic thromboembolic disease and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* [Internet]. 12.1.2021 [citirano 23.5.2023.]; 42(1):81–90. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2020.11.014>
- (30) Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* [Internet]. 12.3.2016 [citirano 26.5.2023.]; 4(4):306–22. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3)
- (31) Bostwick AD, Melendres-Groves L. The story of group 5 pulmonary hypertension. *Adv Pulm Hypertens* [Internet]. 17.6. 2021 [citirano 1.6.2023.]; 20(2):40–5. Dostupno na: <https://meridian.allenpress.com/aph/article/20/2/40/466644/The-Story-of-Group-5-Pulmonary-Hypertension>

- (32) Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood* [Internet]. 18.2.2016 [citirano 8.6.2023.]; 127(7):820–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26758918/>
- (33) Wood KC, Gladwin MT, Straub AC. Sickle cell disease: at the crossroads of pulmonary hypertension and diastolic heart failure. *Heart* [Internet]. Travanj 2020 [citirano 8.6.2023.]; 106(8):562–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31822569/>
- (34) Machado RFP. Hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme. *J Bras Pneumol* [Internet]. Listopad 2007 [citirano 8.6.2023.]; 33(5):583–91. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18026658/>
- (35) Al-Qadi M, LeVarge B, Ford HJ. Epidemiology, pathogenesis, and clinical approach in Group 5 pulmonary hypertension. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 25.3.2021 [citirano 8.6.2023.]; 7:616720. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33842491/>

## 9. ŽIVOTOPIS

Dajana Havojić rođena je 11. rujna 1997. godine u Virovitici. Osnovnu školu Dežanovac u Dežanovcu upisuje 2004. godine, a završava 2012. godine. Iste godine upisuje Gimnaziju Daruvar koju 2016. godine završava s odličnim uspjehom. 2016. godine upisuje Medicinski fakultet na Sveučilištu u Rijeci. Tečno govori engleski jezik, a služi se i njemačkim te češkim jezikom.