

Д.В.Гарбузенко

Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени

Челябинская государственная медицинская академия

D.V.Garbuzenko

Porto-pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in patients with hepatic cirrhosis

Серьезные нарушения кровообращения, сопровождающие цирроз печени (ЦП), лежат в основе не только портальной гипертензии и свойственных ей осложнений, таких как кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, асцит, энцефалопатия, но и расстройств циркуляции практически во всех органах, включая легкие, с развитием в них тяжелых патологических изменений. Главные причины этих аномалий гемодинамики описаны и заключаются в следующем [1]. Диффузный фиброз печени и сформировавшиеся узлы регенерации, а также нарушение метаболизма местно действующих вазоактивных веществ (оксид азота (NO), эндотелин-1 и др.), вырабатываемых синусоидальными клетками, способствуют повышению портального сосудистого сопротивления. Как следствие, предсуществующие коллатеральные вены расширяются, формируя портокавальные шунты. Вместе с тем нормализации портального давления не наступает. Напротив, наблюдается гипердинамическое состояние внутриорганного кровотока, сопровождающееся увеличением сердечного выброса и уменьшением периферического сосудистого сопротивления, что приводит к хронизации портальной гипертензии. Спланхническое полнокровие вследствие вазодилатации и внутриорганного венозного застоя снижает эффективный объем крови. Развивается тенденция к артериальной гипотонии, что вызывает активацию ренин-ангиотензинальдостероновой и симпатической нервной систем, высвобождение натрийуретического фактора, повышение выработки норадреналина, эндотелина-1. Однако, как показали исследования, чувствительность сосудов к циркулирующим эндогенным вазоконстрикторам при портальной гипертензии значительно снижена.

Причиной гипердинамического состояния внутриорганного кровотока могут быть поступающие через сеть естественных портокавальных шунтов сосудорасширяющие вещества, такие как глюкагон, адреномедулин, простагландины, аденозин, желчные кислоты и другие, а также бактериальный липолисахарид, обычно удаляемый печенью. Действительно, эндотоксемия при циррозе печени прямо или опосредованно через цитокиновый каскад сти-

мулирует NO-синтазу (NOS) эндотелия сосудов, увеличивая продукцию NO.

Портопульмональная гипертензия (ППГ) и гепатопульмональный синдром (ГПС) наиболее часто развиваются у больных ЦП в результате грубых изменений в сосудистом русле легких на фоне предсуществующей портальной гипертензии. Вместе с тем патофизиологические механизмы, лежащие в их основе, различны, что важно учитывать при определении лечебной тактики.

Портопульмональная гипертензия

В соответствии с классификацией, принятой в 1998 г. на Всемирной конференции, посвященной проблемам первичной легочной гипертензии, ППГ определена как легочная гипертензия, ассоциированная с заболеванием печени или портальной гипертензией [2]. Для нее характерно повышение давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое и выше 30 мм рт. ст. — при физической нагрузке, а также увеличение легочного сосудистого сопротивления > 120 дин / с / см⁻⁵ [3]. ППГ встречается у 16–20 % больных ЦП [4, 5]. Их 5-летняя выживаемость при давлении в легочной артерии > 59 мм рт. ст. и отсутствии других факторов риска, как правило, не превышает 10 % [6].

Патогенез

Причины, посредством которых гемодинамические нарушения, характерные для ЦП, приводят к возникновению ППГ, до конца не выяснены. Высокий сердечный выброс, увеличивая нагрузку на легочную циркуляцию, запускает компенсаторный механизм, связанный с активацией эндотелиновых рецепторов типа А и В эндотелиальных и гладкомышечных клеток легочных артерий и повышенной выработкой эндотелина-1 [7], что поддерживает постоянство сосудистого сопротивления. По мере развития заболевания в результате пролиферации этих клеток происходит перестройка сосудистого русла по типу плексогенной, тромботической или фиброзной артериопатии [8]. Кровь из правых отделов сердца вынуждена преодолевать все уменьшаю-

щийся просвет легочных сосудов, давление в полости правого желудочка повышается, что неизменно ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности.

Клиника и диагностика

Типичным симптомом ППГ является одышка при физической нагрузке. Другие признаки, такие как утомляемость, сердцебиение, обмороки или за грудиной боли, менее выражены. Физикальные данные, отражающие легочную гипертензию, обычно неуловимы и в ряде случаев полностью отсутствуют. Наиболее частыми находками являются усиление 2-го тона на легочной артерии и систолический шум, говорящий о недостаточности 3-створчатого клапана [9]. Расширенные яремные вены, отеки и асцит могут быть проявлениями как декомпенсированного цирроза печени, так и правожелудочковой недостаточности.

Диагностика ППГ заключается в установлении факта повышенного давления в легочной артерии и увеличенного легочного сосудистого сопротивления у больных ЦП, при исключении других возможных причин их развития. К ним в первую очередь относятся левожелудочковая недостаточность, патология клапанов сердца, интерстициальные и обструктивные заболевания легких.

Следует, однако, отметить, что иногда наличие высокого сердечного выброса, вызывающее незначительное повышение давления в легочной артерии при практически нормальном сосудистом сопротивлении, способствует гипердиагностике ППГ [10].

Электро-, вектор-, фонокардиография, реопульмонография, исследование функции легких имеют важное клиническое значение, но, как правило, только доплероэхокардиография выявляет первые и наиболее точные признаки, позволяющие поставить правильный диагноз ППГ [11, 12]. Одним из них является исчезновение пресистолического потока в легочной артерии. Кроме того, будут характерными форма и длительность легочной регургитации. Повышение давления в легочной артерии приводит к удлинению периода изоволемиического сокращения и расслабления правого желудочка, укорочению времени ускорения и периода изгнания потока в выходящем тракте правого желудочка и легочной артерии [13].

В сомнительных случаях может быть выполнена катетеризация легочной артерии [14].

Исходя из результатов обследования, целесообразно разделить ППГ по степени тяжести, чтобы оценить прогноз заболевания и определить соответствующую лечебную тактику [15] (таблица).

Лечение

Больные, страдающие ППГ легкой степени, в ее коррекции не нуждаются. Им, как правило, показано регулярное обследование, включая ежегодную доплероэхокардиографию, чтобы исключить прогрессирование заболевания. Напротив, тяжелое течение требует специфической терапии. При этом, принимая решение о выборе способа лечения, необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента и прежде всего тяжесть основного заболевания печени, совокупность факторов риска, продолжающееся употребление алкоголя и наркотиков.

Если антикоагулянты рекомендуются пациентам с первичной легочной гипертензией [16], то их эффективность и безопасность у больных ППГ еще не оценена. В ряде случаев они противопоказаны из-за повышенного риска геморрагических осложнений, особенно если в анамнезе было кровотечение из пищевода-желудочных варикозов.

Простагландины (простагландин E1 и простагландин) являются наиболее изученными препаратами для лечения пациентов с ППГ. Острое и хроническое применение эпопростенола в виде внутривенных вливаний значительно уменьшает давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление, а также улучшает толерантность к физической нагрузке [17] без влияния на долгосрочную выживаемость [18]. У некоторых больных по невыясненным причинам он вызывает тромбоцитопению и прогрессирующую спленомегалию [19]. К другим недостаткам следует отнести высокую стоимость препарата и необходимость частых внутривенных инфузий [20], хотя сообщалось об использовании ингаляционной формы эпопростенола [21].

Теоретически эндотелиновая система может быть потенциальной мишенью при лечении ППГ. Было показано, что концентрация в плазме эндотелина-1 у пациентов с ППГ значительно выше, чем у здоро-

Таблица
Критерии тяжести ППГ

	Норма	Легкая	Умеренная	Тяжелая
NYHA* class	–	I–II	II–III	III–IV
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	15–24	25–34	35–44	> 45
Сердечный индекс, л / мин / м ²	2,5–4,0	> 2,5	> 2,5	< 2,0
Легочное сосудистое сопротивление, дин / с / см ⁵	< 120	120–500	500–800	> 800
Давление в правом предсердии, мм рт. ст.	0–5	0–5	5–8	> 8
Прогноз	–	Благоприятный	Сомнительный	Плохой
Потребность в специфическом лечении	–	Нет	Сомнительная	Да
Обратимость после трансплантации печени	–	Да	Сомнительная	Нет

Примечание: * – NYHA (New York Heart Association).

вых из контрольной группы и больных ЦП, но с нормальным давлением в легочной артерии [5]. Действительно, в последние годы для лечения первичной легочной гипертензии рекомендуются блокаторы рецепторов эндотелина (босентан, тезосентан, энрасентан) [22]. Однако вследствие гепатотоксического эффекта вопрос о назначении их больным с ППГ до настоящего времени не решен.

Силденафил является еще одним новым и многообещающим средством для лечения первичной легочной гипертензии [23]. Он селективно ингибирует цГМФ-зависимую фосфодиэстеразу-5 и препятствует разрушению цГМФ. Повышение уровня последнего приводит к снижению внутриклеточной концентрации кальция и расслаблению гладкомышечных клеток. Кроме того, препарат повышает антиагрегатный и дезагрегатный эффект NO и его доноров, блокирует образование тромбов *ex vivo*. Вместе с тем данные о его применении при ППГ пока отсутствуют.

Наличие легочной гипертензии значительно увеличивает риск, связанный с ортотопической трансплантацией печени, поэтому она показана лишь пациентам с ППГ легкой и средней тяжести, когда заболевание часто обратимо [24]. Более того, в тяжелых случаях застой крови в печеночных венах компрометирует перфузию трансплантата и способствует его первичной дисфункции.

Гепатопульмональный синдром

ГПС встречается у больных с патологией печени примерно в 4–29 % случаев, при этом его специфическими признаками являются артериальная гипоксемия и внутрилегочная сосудистая дилатация [25]. Гипоксемия возникает в результате низкого вентиляционно-перфузионного отношения в случае расширения капилляров (вентиляция с чрезмерной перфузией) и анатомического шунтирования при наличии прямых артериовенозных анастомозов (перфузия без вентиляции). Для ГПС характерно снижение альвеолярного $PO_2 < 70$ мм рт. ст. и повышение альвеолярно-артериального градиента по кислороду > 20 мм рт. ст. [26].

Как и ППГ, ГПС наиболее часто развивается у больных ЦП с портальной гипертензией. Связь между тяжестью поражения печени и степенью гипоксемии слабая, но риск существенно выше у пациентов класса C по *Child–Pugh* [27]. Описаны случаи ГПС у больных с портальной гипертензией, причинами которой были заболевания, отличные от ЦП [28, 29], синдром Бадда–Киари [30], а также хронический вирусный гепатит без признаков портальной гипертензии [31]. Прогноз при ГПС плохой. Летальность составляет 41 % в пределах среднего периода наблюдения от 2 до 5 лет [32].

Патогенез

Экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что центральную роль в патогенезе

ГПС играет легочная гиперпродукция NO [33]. Его повышенные концентрации в выдыхаемом воздухе позитивно коррелируют с увеличенным альвеолярно-артериальным градиентом кислорода [34]. Кроме того, значительная экспрессия эндотелиновых рецепторов типа V_1 индуцирует NOS эндотелиальных клеток, что приводит к выделению NO и вазодилатации [35]. При этом расширяются преимущественно сосуды, участвующие в формировании артериовенозных шунтов, которые выглядят как паукообразные гемангиомы на плевре [36].

Клиника и диагностика

Основными клиническими признаками ГПС являются одышка, ухудшающаяся в вертикальном положении (платипноэ), и цианоз. У некоторых пациентов развиваются телеангиэктазии (паукообразные гемангиомы) на коже и наблюдается симптом "барабанных палочек" [37].

Физикальные данные могут выявить заболевание печени, в то время как изменения со стороны легких и сердца при отсутствии сопутствующей патологии, как правило, минимальны. Однако состояние многих больных с ГПС может прогрессивно ухудшаться даже на фоне стабильных показателей функции печени и портальной гипертензии.

Так как гипоксемия лежит в основе ГПС, диагностический поиск должен начинаться с исследования газов крови, причем их оценку необходимо проводить как в вертикальном, так и в горизонтальном положении больного.

Для выявления внутрилегочной сосудистой дилатации и артериовенозных анастомозов наиболее часто применяют эхокардиографию с контрастированием. Если внутривенно введенное контрастное вещество визуализируется в левом предсердии между 3-м и 6-м сердечными циклами, это свидетельствует о наличии типичных для ГПС шунтов. Мгновенное же его появление в левом предсердии говорит о наличии внутрисердечного сброса крови справа налево, что является важным дифференциально-диагностическим признаком [38].

Альтернативой контрастной эхокардиографии может быть сканирование легких с ^{99m}Tc , связанным с альбумином. В норме их макроагрегаты, достигающие 20 нм в диаметре, почти полностью остаются в легочной циркуляции. При ГПС они выявляются в других органах, прежде всего в головном мозге и селезенке [27].

Лечение

Основное внимание при лечении ГПС уделяется коррекции портальной гемодинамики, нарушения которой лежат в основе патогенеза заболевания. Было показано, что снижение портального давления посредством трансъюгулярного портосистемного шунтирования эффективно устраняет гипоксемию [39]. Вместе с тем предварительные результаты требуют дальнейшего подтверждения.

В идеале консервативная терапия ГПС должна заключаться в назначении лекарственных препаратов, уменьшающих внутрилегочную сосудистую дилатацию прежде всего за счет снижения продукции NO. К сожалению, эта терапевтическая цель пока еще не достигнута, т. к. не проведены полноценные клинические испытания по применению специфических ингибиторов различных изоэнзимов NOS.

Как показали результаты экспериментальных исследований, перспективным в предотвращении ГПС может быть использование антибиотиков, подавляющих кишечную микрофлору и препятствующих ее транслокации [40].

У больных с прогрессирующей или рефрактерной гипоксемией ортотопическая трансплантация печени является методом выбора, однако тяжелые циркуляторные расстройства в легких могут служить существенным фактором риска, повышающим послеоперационную летальность [41].

Заключение

ППГ и ГПС — тяжелые осложнения ЦП, сопровождающиеся высокой летальностью и представляющие серьезную, до настоящего времени практически нерешенную проблему. Очевидно, что лишь ранняя диагностика и своевременная коррекция свойственных им нарушений гемодинамики позволит надеяться на ее успешное решение. Этому в немалой степени будут способствовать дальнейшее изучение патогенеза данных заболеваний, идентификация факторов, влияющих на тонус и перестройку сосудистого русла легких.

Литература

1. Гарбузенко Д.В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 12 (5): 23–29.
2. Swanson K.L., Krowka M.J. Arterial oxygenation associated with portopulmonary hypertension. Chest 2002; 121 (6): 1869–1875.
3. Krowka M.J., Plevak D.J., Findlay J.Y. et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver Transplant. 2000; 6 (4): 443–450.
4. Auletta M., Oliviero U., Iasinolo L. et al. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. Angiology 2000; 51 (12): 1013–1020.
5. Benjaminov F.S., Prentice M., Sniderman K.W. et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. Gut 2003; 52 (9): 1355–1362.
6. Robalino B.D., Moodie D.S. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of pathophysiology, clinical, laboratory, and hemodynamic manifestations. J. Amer. Coll. Cardiol. 1991; 17: 492–498.
7. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов. Кардиология 2000; 40 (6): 78–85.
8. Krowka M.J., Edwards W.D. A spectrum of pulmonary vascular pathology in portopulmonary hypertension. Liver Transplant. 2000; 6 (2): 241–242.
9. Pilatis N.D., Jacobs L.E., Rerkpattanapipat P. et al. Clinical predictors of pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplant evaluation. Liver Transplant. 2000; 6 (1): 85–91.
10. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. Swiss. Med. Wkly 2003; 133 (11–12): 163–169.
11. Cotton C.L., Gandhi S., Vaitkus P.T. et al. Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transplant. 2002; 8 (11): 1051–1054.
12. Kim W.R., Krowka M.J., Plevak D.J. et al. Accuracy of doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transplant. 2000; 6 (4): 453–458.
13. Щетинин В.В., Берестень Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография. М.: Медицина; 2002.
14. Colle I.O., Moreau R., Godinho E. et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. Hepatology 2003; 37 (2): 401–409.
15. Hoepfer M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. Lancet 2004; 363: 1461–1468.
16. Беленков Ю.Н. Лечение первичной легочной гипертензии: сто лет поисков и разочарований. Тер. арх. 1998; 70 (9): 16–18.
17. Kahler C.M., Graziadei I., Wiedermann C.J. et al. Successful use of continuous intravenous prostacyclin in a patient with severe portopulmonary hypertension. Wien. Klin. Wschr. 2000; 112 (14): 637–640.
18. Swanson K.L., McGoon M.D., Krowka M.J. Survival in patients with portopulmonary hypertension. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: A693.
19. Findlay J.Y., Plevak D.J., Krowka M.J. et al. Progressive splenomegaly after epoprostenol therapy in portopulmonary hypertension. Liver Transplant. Surg. 1999; 5: 362–365.
20. Kato H., Katori T., Nakamura Y., Kawarasaki H. Moderate-term effect of epoprostenol on severe portopulmonary hypertension. Pediatr. Cardiol. 2003; 24 (1): 50–53.
21. Schroeder R.A., Rafii A.A., Plotkin J.S. et al. Use of aerosolized inhaled epoprostenol in the treatment of portopulmonary hypertension. Transplantation 2000; 70 (3): 548–550.
22. Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Блокаторы эндотелиновых рецепторов — еще одно средство для лечения легочной гипертензии. Кардиология 2003; 43 (9): 67–71.
23. Ghofrani H.A., Rose F., Schermuly R.T. et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 42: 158–164.
24. Krowka M.J., Susan Mandell M., Ramsay M.A.E. et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: A report of the multicenter liver transplant database. Liver Transplant. 2004; 10 (2): 174–182.
25. Anand A.C., Mukherjee D.D., Rao K.S., Seth A.K. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. Indian J. Gastroenterol. 2001; 20 (1): 24–27.

Обзоры

26. Krowka M.J. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; 46: 1–4.
27. Krowka M.J., Wiseman G.A., Burnett O.L. et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100 % oxygen, and brain uptake after (99m)TcMAA lung scanning. *Chest* 2000; 118: 615–624.
28. Fiel M.I., Schiano T.D., Suriawinata A., Emre S. Portal hypertension and hepatopulmonary syndrome in a middle-aged man with hepatitis B infection. *Semin. Liver. Dis.* 2000; 20 (3): 391–395.
29. Kaymakoglu S., Kahraman T., Kudat H. et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48 (3): 556–560.
30. De B.K., Sen S., Biswas P.K., Mandal S.K. et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd–Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* 2002; 122 (4): 897–903.
31. Teuber G., Teupe C., Dietrich C.F. et al. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur. J. Intern. Med.* 2002; 13 (5): 311–318.
32. Krowka M.J., Dickson E.R., Cortese D.A. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515–521.
33. Schroeder R.A., Ewing C.A., Sitzmann J.V., Kuo P.C. Pulmonary expression of iNOS and HO-1 protein is upregulated in a rat model of prehepatic portal hypertension. *Dig. Dis. Sci.* 2000; 45 (12): 2405–2410.
34. Rolla G., Brussino L., Colagrande P. et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26 (4): 842–847.
35. Luo B., Liu L., Tang L. et al. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 286 (2): 294–303.
36. Schraufnagel D.E., Kay J.M. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin. Chest Med.* 1996; 17: 1–15.
37. Hira H.S., Kumar J., Tyagi S.K., Jain S.K. A study of hepatopulmonary syndrome among patients of cirrhosis of liver and portal hypertension. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* 2003; 45 (3): 165–171.
38. Gautier-Brun V., Beurton-Chataigner I., Manzoni P. et al. The hepatopulmonary syndrome. *Presse Med.* 2002; 31 (6): 271–280.
39. Paramesh A.S., Husain S.Z., Shneider B. et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portasystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr. Transplant.* 2003; 7 (2): 157–162.
40. Rabiller A., Nunes H., Lebrec D. et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 514–517.
41. Van Obbergh L.J., Carlier M., De Kock M. et al. Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: a review of the preoperative management of seven paediatric cases. *Paediatr. Anaesth.* 1998; 8 (1): 59–64.

Поступила 02.02.05

© Гарбузенко Д.В., 2006

УДК 616.36-004-06+616.149-008.341.1+616.24-008-092