

Этиопатогенез, диагностика и лечение портальной гипертензии

Портальная гипертензия (ПГ) является важной проблемой внутренней медицины. Несмотря на то что чаще всего это состояние возникает вследствие цирроза печени (ЦП), необходимо также учитывать причины, которые редко приводят к развитию ПГ, и своевременно проводить ее дифференциальную диагностику.

ПГ — это нарушение регионарного кровотока различного происхождения, которое характеризуется увеличением градиента давления между портальным и кавальным венозными бассейнами [1]. Клинические проявления развиваются при величине портального давления >12 мм рт. ст. (в норме до 10 мм рт. ст.) с формированием интенсивной коллатеральной циркуляции, предотвращающей дальнейшее нарастание ПГ. Это приводит к образованию анастомозов, посредством которых кровь из портальной системы переводится в систему нижней полой вены (НПВ) [1, 3]. Синдром ПГ не является самостоятельным заболеванием.

Этиопатогенез

ПГ в 80–85% случаев возникает вследствие ЦП, однако может развиваться при других заболеваниях печени [1, 3], а также быть внепеченочной. В патогенезе ПГ основными являются два патофизиологических процесса: увеличение сопротивления портальному току крови и усиление притока крови в артериальную чревную систему, что приводит к нарастанию объема портальной крови [1, 11].

К немодифицируемым причинам развития ПГ относят фиброз, нарушения строения внутрипеченочных сосудов вследствие формирования узлов-регенератов, формирование новых кровеносных сосудов (ангиогенеза). Участие этих факторов в формировании ПГ оценивается примерно в 70%. Оставшиеся 30% относятся к модифицируемым компонентам ПГ и характеризуются сокращением миофибробластов и активацией звездчатых клеток. Предполагается, что модифицируемый фактор развития ПГ может подвергаться терапевтической коррекции посредством индукции релаксации миофибробластов печени [1, 3].

В основе ЦП лежит глубокое нарушение ангиоархитектоники печени, характеризующееся развитием септального фиброза и порто-портальных и/или портоцентральных анастомозов; артериализацией и капилляризацией синусоидов вследствие уменьшения притока крови из портальной системы и формирования «питающих сосудов», развивающихся из печеночной артерии. Капилляризованные синусоиды накапливаются в экстрацеллюлярном матриксе пространства Диссе. Эти процессы обусловлены в первую очередь нарушением баланса гидростатических сил. Как отложение фиброзной ткани, так и формирование узлов-регенератов способствуют повышению сопротивления внутрипеченочному току и развитию ПГ. Считается, что развитие микронодулярного ЦП сопровождается более выраженным сопротивлением току крови в портальной системе, макронодулярного — напротив, ассоциируется с менее выраженной ПГ.

Недавно открытым фактором, оказывающим воздействие на развитие и прогрессирование ПГ в печени, является неангиогенез. В начальной стадии ПГ фиброз развивается вокруг портальных трактов с тенденцией к формированию мостов, их соединяющих. Далее фибротические отложения приводят к формированию септ, направленных к центральнобулярной вене. Степень развития фиброза определяет степень повышения портального давления.

Диффузный фиброз печени, нодулярная перестройка паренхимы печени, а также нарушение продукции местно действующих вазоактивных веществ (в первую очередь оксида азота — NO, с одной стороны, и эндотелина-1 — с другой), вырабатываемых синусоидальными клетками,

приводят к повышению портального сосудистого сопротивления (рис.). В результате формируются портокавальные шунты за счет расширения предшествующих коллатеральных вен. В этой ситуации нормализация портального давления не наступает, а наоборот, наблюдается гипердинамическое состояние внутриорганного кровотока, сопровождающееся увеличением сердечного выброса и уменьшением периферического сосудистого сопротивления, что приводит к снижению эффективного объема крови и артериальной гипотонии.

Затем происходит дополнительная активация нейрогуморальных механизмов (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем), направленная на преодоление этих процессов. Повышенная продукция вазоконстрикторов — натрийуретического фактора, норадреналина, эндотелина-1, а также задержка натрия и воды, приводящие к гиперволемии, асцит, повышению сердечного выброса, способствуют усилению портосистемного тока крови. В таких условиях происходит хронизация ПГ. Спланхническое полнокровие вследствие вазодилатации и внутриорганного венозного застоя снижает эффективный объем крови. Доказано, что чувствительность сосудов к циркулирующим эндогенным вазоконстрикторам при ПГ значительно снижена [3].

Важными факторами гипердинамического состояния внутриорганного кровотока могут быть поступающие через сеть естественных портокавальных шунтов вазодилататоры, такие как простагландин, глюкагон, эндоканнабиноиды, желчные кислоты, а также бактериальные липополисахариды, в норме устраняемые печенью. Эндотоксемия при ЦП прямо или опосредованно (через цитокиновый каскад) стимулирует NO-синтазу эндотелия сосудов, увеличивая продукцию NO.

В результате вышеописанных процессов развиваются портосистемные коллатерали в анатомически закономерных местах [1, 2]:

- в области перехода защитного эпителия в абсорбирующий (гастроэзофагеальный переход, прямая кишка);
- в реканализированной фетальной системе циркуляции (пупочные и околопупочные вены, серповидная связка);
- в области соединения портальной системы с левой почечной веной (ретроперитонеальные коллатерали);
- в области перехода брюшины с органов брюшной полости на забрюшинные ткани (селезенка, печень, двенадцатиперстная кишка, восходящий и нисходящий отделы толстой кишки, сигмовидная кишка).

Клиника

Клинические проявления зависят от уровня ПГ, однако при всех ее формах имеются общие симптомы, наиболее ранними из которых являются диспепсические расстройства (снижение аппетита, тошнота, метеоризм). Развиваются слабость, быстрая утомляемость, чувство тяжести или боли в левом и правом подреберьях, желтуха, потеря веса; увеличивается печень, появляются печеночные знаки (сосудистые звездочки, «печеночные ладони» и др.) [2, 7].

При внутрипеченочной форме ПГ ведущими в клинике являются симптомы ЦП, характер течения заболевания зависит от этиологии, активности процесса, степени компенсации нарушенных функций печени.

При острой форме надпеченочной ПГ внезапно возникают сильные боли в эпигастриальной области, правом подреберье;

интенсивно нарастают гепатомегалия, гипертермия, асцит. Смерть у больных наступает в результате профузных кровотечений из вен пищевода или вследствие печеночно-почечной недостаточности.

При хроническом течении заболевания постепенно нарастают гепатомегалия и спленомегалия, развиваются коллатеральная венозная сосудистая сеть на передней брюшной стенке, асцит, истощение, возникают нарушения белкового обмена [1].

Спленомегалия наблюдается у всех больных (при этом степень увеличения селезенки зависит от вида ПГ) и является основным и наиболее выраженным симптомом в большинстве случаев предпеченочной ПГ (так называемая тромбозная форма ПГ). Селезенка увеличивается также при внутрипеченочной и в меньшей мере при надпеченочной ПГ. При локализации препятствия оттоку крови в брыжеечных венах ниже уровня впадения селезеночной вены в воротную отмечается незначительное увеличение селезенки. Спленомегалия при ПГ часто сочетается с синдромом гиперспленизма [3].

Асцит развивается при внутрипеченочной и надпеченочной ПГ. В последнем случае он является основным и ранним симптомом, отличается упорным течением, плохо поддается лечению. При подпеченочной ПГ асцит часто не развивается вообще либо появляется на поздних стадиях процесса.

Кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ) эзофагогастродуоденальной зоны является наиболее частым и одним из самых грозных осложнений ПГ [5, 9]. Чаще всего такие кровотечения возникают при внутрипеченочной форме ПГ, развиваются обычно внезапно на фоне полного благополучия, проявляются в виде кровавой рвоты или рвоты «кофейной гущей» и меленой, могут рецидивировать. Характерным симптомом ПГ является расширение вен вокруг пупка («голова Медузы»), особенно выраженное у пациентов с асцитом. Над венозными коллатеральными на передней брюшной стенке в области мечевидного отростка или пупка может выслушиваться венозный шум, который усиливается при вдохе и в вертикальном положении тела. В ряде случаев внепеченочная ПГ не сопровождается расширением вен пищевода (например, при окклюзии брыжеечных вен, когда расширяются в основном геморроидальные вены), что затрудняет диагностику.

При предпеченочной форме синдрома характерны кровотечения из вен пищевода, которые иногда являются первым симптомом заболевания, спленомегалия, гиперспленизм, тромбоз воротной вены.

Классификация

Различают четыре основных формы ПГ [1, 13]: предпеченочную, внутрипеченочную, надпеченочную и смешанную.

Смешанная, или комбинированная, ПГ связана с развитием тромбоза воротной вены у больных ЦП.

В клинической практике принято следующее деление ПГ на стадии:

0 — отсутствуют варикозное расширение вен и асцит;

I — имеются ВРВ без асцита;

II — асцит и ВРВ;

III — кровотечения из ВРВ на фоне асцита.

Две первые стадии (0 и I) соответствуют стадии компенсированного ЦП, тогда как II и III — декомпенсированному циррозу.

С увеличением стадии ПГ возрастает частота летальных исходов. Если при



К.А. Просолєнко

0 стадии данный показатель составляет 1%, при I — 3,4%, то при II и III — 20 и 57% соответственно [3].

Диагностика

Диагностика ПГ проводится при помощи инструментальных методов исследования [1, 3]. Основные компоненты диагностической программы:

- визуализация и оценка параметров портальной системы (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), ангиография);
- эндоскопия (верхняя и ректороманоскопия) с оценкой наличия ВРВ.

Дуплексная или триплексная доплеровская ультрасонография является простым, экономичным и наиболее подходящим методом для скрининга ПГ. С ее помощью можно оценить портальный кровоток, выявить ВРВ, тромбозы, кавернозную трансформацию, а также диагностировать узловое перерождение печени, спленомегалию, сосудистые коллатерали, асцит.

Компьютерная томография является ценным методом в случае неинформативности УЗИ. Использование 3D-ангиографической реконструкции предоставляет возможность более качественной визуализации портальной системы по сравнению с ультрасонографией, однако КТ не позволяет дифференцировать венозный и артериальный кровоток. Введение контраста противопоказано при почечной недостаточности, аллергии на рентгеноконтрастные вещества. МРТ является более точным методом, чем два вышеуказанных, но, как правило, применяется в сложных случаях диагностики, при невозможности проведения КТ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет четко визуализировать сосуды, просвет шунтов и оценить портальный кровоток. МР-ангиография более надежна в сравнении с доплеросканированием.

Спленопортография несколько утратила свое значение при появлении высокоточных неинвазивных методик, однако безусловно имеет диагностическую ценность. Показанием к ее проведению являются отсутствие четкой визуализации селезеночной вены, неэффективность артериопортографии, подозрение на флебосклероз внутрипеченочных ветвей. Противопоказаниями являются дефекты коагуляции, асцит, выраженная тромбоцитопения, выраженные изменения селезенки. В качестве альтернативной методики используется печеночная венография с чрескожным, трансъюгулярным и трансбилликальным доступами.

Артериальная портография — приоритетный ангиографический метод ввиду его безопасности — используется, как правило, перед хирургическим вмешательством для оценки возможности резекции опухоли печени и поджелудочной железы, для проведения транскатетерной эмболизации новообразований.

Катетеризация печеночных вен с определением венозного давления является более точным методом оценки ПГ и позволяет прогнозировать течение заболевания. Ввиду инвазивности не получила широкого распространения в клинической практике.

Информативным и доступным методом диагностики ПГ является эндоскопия. Наличие ВРВ гастродуоденальной зоны

подтверждает диагноз ПГ, в то же время отсутствие таковых не отрицает существование указанного синдрома у больного. Пациентам в компенсированном состоянии без ВРВ показана повторная эндоскопия каждые 2-3 года. У больных с небольшими ВРВ интервал между исследованиями должен составлять 1-2 года. В ряде случаев верхнюю эндоскопию можно заменять рентгенографией с бариевым контрастом, хотя эта методика менее чувствительна и специфична.

Для уточнения причины ПГ показаны исследования печеночных проб, протромбинового индекса и времени, альбумина, маркеров вирусных гепатитов, тромбоцитов, антинуклеарных, антимитохондриальных антител, показателей обмена железа и меди, белков.

Результаты гистологического исследования печеночных биоптатов зависят от этиологии ПГ. Как правило, обнаруживают признаки ЦП. Некрозы в 3 зоне могут проявляться при сердечной недостаточности, синдроме Бада-Киари. В случае выявления нормальной печеночной паренхимы речь идет о предпеченочной ПГ.

Лечение

Основная задача в лечении ПГ — устранить ее причину. Обязательным условием успешной терапии является проведение мероприятий, направленных на уменьшение портального давления и предотвращение развития кровотечений из ВРВ [6, 10].

Лечение ПГ можно подразделить на:

- терапевтическое — назначение диуретиков, β-блокаторов, вазоконстрикторов и др.;
- хирургическое — применение портосистемных анастомозов, лимфовенозных анастомозов, экстраперитонизация печени, перитонеовенозное шунтирование, иссечение варикозных расширений, прошивание дна желудка, пересадка печени;
- интервенционное — эндоскопическая склеротерапия варикозных узлов, эмболизация печеночной, селезеночной, левой желудочной артерии, желудочных вен; транспеченочное портосистемное шунтирование; дилатация и стентирование печеночных и нижней полой вен при синдроме Бада-Киари; регионарная тромболитическая терапия при тромбозе воротной, печеночных, полой вен [8, 10].

Эффективность большинства лекарственных препаратов, используемых для лечения ПГ, основана на их способности

снижать портальный кровоток или резистентность внутрипеченочных и коллатеральных сосудов (табл. 1).

Доказанной эффективностью в плане профилактики кровотечений обладают неселективные β-блокаторы (пропранолол, надолол) в качестве монотерапии или в комбинации с нитратами [1, 13]. По данным метаанализа 11 крупных исследований, применение этих препаратов позволяет снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30-40% [9, 11]. Снижаются портальный, коллатеральный и чревной кровотоки, уменьшается сердечный выброс (блокада β₁-адренорецепторов). Препараты назначают в дозе, уменьшающей частоту пульса в покое на 25% либо до 55 уд/мин (при исходно низком пульсе). Рекомендован длительный прием неселективных β-блокаторов у пациентов с ПГ. Механизм действия нитропрепаратов реализуется посредством снижения портального градиента давления. К сожалению, при длительном приеме эффективность терапии нитратами снижается за счет развития толерантности.

В последние годы выделяют так называемую допервичную профилактику ВРВ, направленную на предотвращение его развития. К настоящему времени имеются результаты оценки эффективности лишь одного терапевтического метода — длительного назначения неселективных блокаторов β-адренорецепторов. Проведены два рандомизированных двойных слепых мультицентровых исследования по изучению клинической значимости данного метода, однако ни частота кровотечений, ни общая смертность у пациентов, получавших неселективные β-блокаторы (пропранолол, тимололол), не отличались от соответствующих показателей среди участников, принимавших плацебо. В исследовании Crogzmann и соавт. (2008) с участием 213 пациентов с ЦП без ВРВ пищевода в течение 4 лет тяжелые неблагоприятные события были отмечены у 18% больных, получавших тимололол, тогда как в группе плацебо — у 6%. Таким образом, вопросы эффективного предотвращения развития ВРВ при ПГ требуют дальнейшего изучения.

Спиринолактон также доказано снижает портосистемный градиент давления [1, 3].

Первичную профилактику кровотечений проводят у пациентов с ЦП класса А и В по Child-Pugh со средними и крупными ВРВ пищевода и/или при тяжелой портальной гипертензивной гастропатии (табл. 2).

При наличии противопоказаний альтернативой является эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода [8].

В последнее время все большее распространение в мире получает такой эндоваскулярный метод лечения больных с ПГ, как трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование — Transjugular Intrahepatic

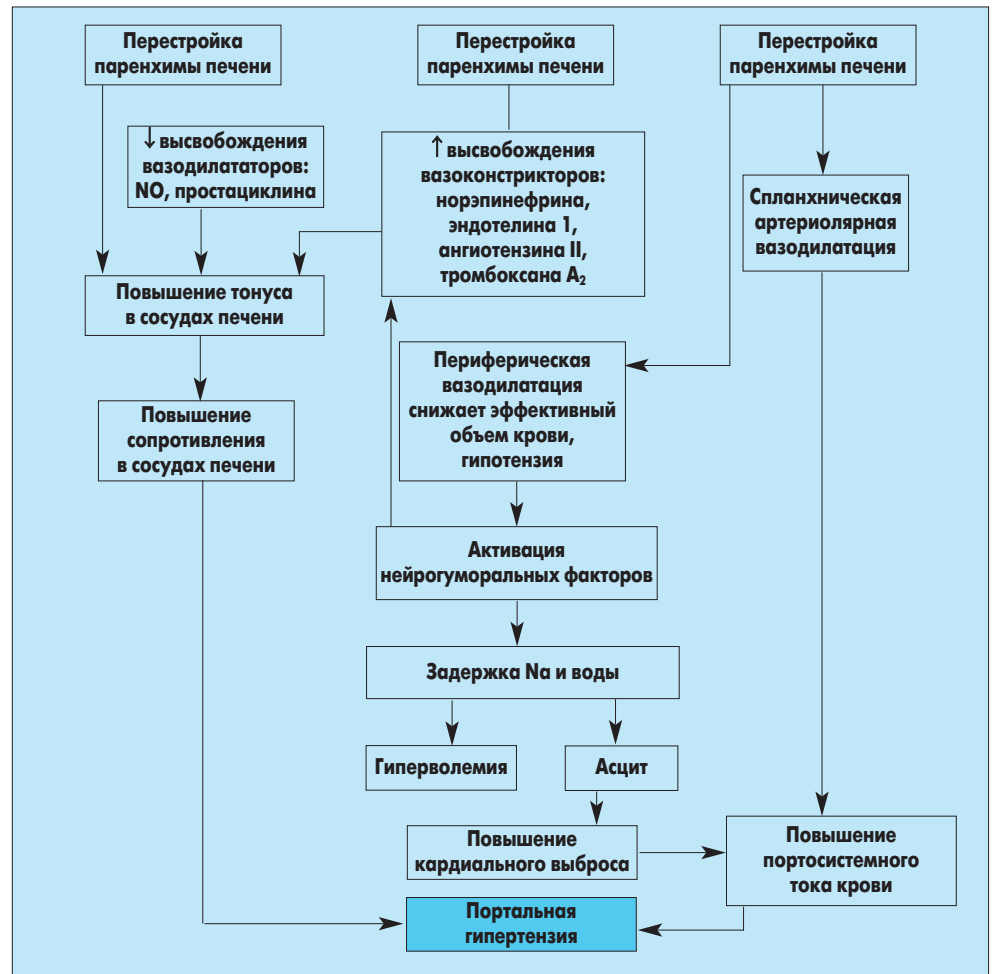


Рис. Патогенез ПГ

Portosystemic Shunting (TIPS) — миниинвазивный метод создания портокавального шунта для декомпрессии системы воротной вены. Его сутью является создание сообщения между ветвями печеночной и воротной вен путем пункции воротной вены из ветви печеночной через паренхиму печени с последующей дилатацией образованного канала и установкой в него стента [9, 11].

Портосистемное шунтирование значительно снижает риск первого кровотечения, однако при этом увеличивается частота развития печеночной энцефалопатии и печеночной недостаточности, а также уменьшается выживаемость пациентов; поэтому профилактическое шунтирование не нашло широкого применения.

Наличие ВРВ само по себе не является показанием для трансплантации печени. Решение вопроса о трансплантации принимается с учетом степени декомпенсации функции печени и общего состояния больного.

К первичной профилактике ПГ также можно отнести методы, направленные на уменьшение заболеваемости гепатитами и ЦП [1, 9].

При эрозивных изменениях слизистой верхних отделов ЖКТ и, как следствие, угрозе кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка применяются ингибиторы протонной помпы [2, 3].

При кровотечении из ВРВ целесообразна тампонада пищевода путем введения зонда Сентгейкена-Блейкмора. Его оставляют на 48-72 ч. Параллельно проводят промывание желудка холодной водой. Показано применение внутривенно вазопрессина 20 ЕД в 100 мл 5% глюкозы или его аналогов (терлипрессина), после чего переходят на медленное его введение до полной остановки кровотечения. Заслуживает внимания использование синтетических аналогов соматостатина. В целях увеличения объема циркулирующей крови и стабилизации гемодинамики показаны внутривенные инфузии альбумина, свежезаготовленной эритроцитарной массы, плазмы крови, раствора Рингера и др. [1, 4].

При асците активно применяются диуретики: петлевые (фуросемид или торасемид), калийсберегающие (спиринолактон).

При печеночной энцефалопатии применяются лактулоза, невсасывающиеся кишечные антибиотики, аминокислотные препараты и др. [3, 12].

Таким образом, ПГ, которая встречается при очень широком спектре заболеваний, требует от врача знаний и навыков для своевременного установления этиопатогенетического варианта этого синдрома.

Тщательный анализ клинических особенностей ПГ и адекватно проведенное инструментальное исследование позволяют правильно установить диагноз. Для коррекции ПГ необходим индивидуализированный подход с использованием адекватных терапевтических и/или хирургических методов лечения. Также в большинстве случаев необходимо проведение коррекции сопутствующих ПГ состояний, таких как асцит, печеночноклеточная недостаточность, печеночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром и др. Важнейшим моментом в курации больных с ПГ является профилактика кровотечений из ВРВ — одной из основных причин смерти таких пациентов.

Литература

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. — М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
2. Зайцев И.А., Заплатная А.А. Вирусный гепатит В в вопросах и ответах. — Киев: ООО «Вольф», 2006. — 112 с.
3. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: Пер. с нем. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 720 с.
4. Baik S.K., Jeong P.H., Ji S.W. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100 (3). — P. 631-635.
5. Bhasin D.K., Siyad I. Variceal bleeding and portal hypertension: new lights on old horizon // Endoscopy. — 2004. — Vol. 36 (2). — P. 120-129.
6. Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options // J. of Hepatol. — 2008. — Vol. 48. — S68-S92.
7. Goh S.H., Tan W.P., Lee S.W. Clinical predictors of bleeding esophageal varices in the ED // Am. J. Emerg. Med. — 2005. — Vol. 23 (4). — P. 531-535.
8. Krige J.E., Shaw J.M., Bormman P.C. The evolving role of endoscopic treatment for bleeding esophageal varices // World J. Surg. — 2005. — Vol. 29. — P. 966-973.
9. Garcia-Pagan J.C., De Gottardi A., Bosch J. Review article: the modern management of portal hypertension — primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients // Aliment. Pharmacol. & Ther. — 2008. — Vol. 28. — 178-186.
10. Pruvot F.R., Quandalle P., Paris J.C. What's left for surgical treatment of portal hypertension in cirrhosis patients? // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2003. Vol. 27 (11). — P. 1013-1020.
11. Samonakis D.N., Triantos C.K., Thalheimer U. Management of portal hypertension // Postgrad. Med. J. — 2004. — Vol. 80 (949). — P. 634-641.
12. Soares-Weiser K., Brezis M., Tur-Kaspa R. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Scand. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 38 (2). — P. 193-200.
13. Superina R.A., Alonso E.M. Medical and surgical management of portal hypertension in children // Curr. Treat Options Gastroenterol. — 2006. — Vol. 9 (5). — P. 432-443.

Таблица 1. Принципы медикаментозной терапии ПГ [1, 4, 13]

Гемодинамические изменения	Фармакологическая направленность	Примеры лекарственных препаратов
Увеличение объема циркулирующей крови	Диуретики	Спиринолактон, фуросемид*
Увеличение сердечного выброса	Симпатолитики	β-блокаторы (блокада β ₁ -адренорецепторов)
Вазодилатация чревной артериальной системы	Вазоконстрикторы	Вазопрессин, соматостатин/октреотид, β-блокаторы (блокада β ₂ -адренорецепторов)
Повышенная печеночная или коллатеральная резистентность (веноконстрикция)	Вазодилататоры	Нитраты (нитроглицерин, изосорбид-5-мононитрат), клонидин*, молсидомин*

* Ограниченные сведения о клинической эффективности.

Таблица 2. Профилактика кровотечения из ВРВ при ПГ

Клиническая ситуация	Индикаторы	Рекомендации	Комментарии
Первичная профилактика	Средние/большие ВРВ Желудочные ВРВ	Терапия первой линии: неселективные β-блокаторы (пропранолол, надолол)	Подбор дозы до достижения ЧСС 55-60 уд/мин
		Альтернативная терапия: эндоскопическое лигирование вен	
		Не рекомендовано: нитраты, шунтирование, TIPS	
Вторичная профилактика	Указание на кровотечение из ВРВ в анамнезе	Терапия первой линии: неселективные β-блокаторы + нитраты	У пациентов, толерантных к комбинированной фармакологической терапии, применяют β-блокаторы изолированно. У пациентов, не восприимчивых к фармакологической терапии и лигированию вен, может использоваться их комбинация
		Альтернативная терапия: эндоскопическое лигирование вен	
		Терапия спасения: шунтирование	