



**М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко**

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Сучасний погляд на проблему ураження органів дихання у хворих на цироз печінки: огляд літератури; опис клінічного випадку

Цироз печінки (ЦП) як соціальна та медична проблема тривалий час не втрачає актуальності. Справжнє поширення ЦП та смертність від нього дуже відрізняються і мають тенденцію до збільшення. За останніх 10 років у розвинених країнах частота цирозів збільшилась на 10,0–15,0 %, а в деяких (Німеччина, Швеція) – у 2,5 разу. За 1 рік у США через ЦП гине 27 000 людей, що становить 1,2 % усіх смертей. У Європі показники смертності від ЦП наближаються до тих, які реєструються у США, і коливаються в межах 1,0–2,0 %. Упродовж 10 років помирає близько 34,0–66,0 % хворих на ЦП [12, 13]. Достовірних результатів щодо поширення цього захворювання в Україні не маємо [12, 30]. Проте, знаючи рівень споживання алкоголю та поширеність вірусних гепатитів, можна припустити, що в Україні частота ЦП наближається до названої верхньої межі або перейшла за неї [12, 13, 30]. Відомо лише, що в Україні показник захворюваності на ЦП у 2004 р. становив 27,4, що на 68,1 % перевищує показник 1997 р. [13, 30]. Основні причини виникнення ЦП – віруси гепатитів В, С, D і зловживання алкоголем. Запровадження в клінічну практику сучасних діагностичних методів дало змогу виявити, що кожен десятий житель Землі інфікований вірусом гепатиту або має маніфестацію захворювання.

Порушення системної гемодинаміки трапляється більш ніж у 90,0 % хворих на ЦП, що призводить до виникнення функціональної недостатності майже всіх органів і часто стає причиною летального кінця [7, 30]. Ознаками таких змін є зниження периферійного та збільшення портального судинного опору, збільшення ударного об'єму та об'єму циркулюючої крові, зниження скоротливої здатності міокарда [7, 23], з формуванням гіпердинамічного типу кровоплину, який, як вважають, компенсаторно посилює кровоплин за умов підвищеного артеріовенозного шунтування в печінці, а селезінкове повнокрів'я, унаслідок вазо-

дилатації та внутрішньоорганного венозного застою, знижує ефективний об'єм крові, що циркулює. Виникає артеріальна гіпотонія з наступною компенсаторною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової і симпатичної нервової систем, із підвищеним синтезом натрійуретичного пептиду, норадреналіну та ендотеліну-1 (Е-1) [9, 113, 118]. Однак ефект цих судинозвужувальних речовин незначний, оскільки знижується чутливість рецепторів судин до ендогенних вазоконстрикторів [64, 85]. Підвищення ендотеліального синтезу вазодилаторів, таких як оксид азоту II (NO), монооксид вуглецю, простагліцині [7, 79], також є однією з причин порушення гемодинаміки [112, 116].

У результаті численних досліджень виявлено, що рівень гемодинамічних порушень у хворих на ЦП безпосередньо залежить від активності патологічного процесу в печінці та виявляється, разом зі збільшенням кровоплину по ворітній вені, гіперемією кінцівок, змінним пульсом, капілярною пульсацією і збільшенням серцевого викиду. Водночас зменшуються загальний периферійний опір, артеріовенозна різниця за киснем та оксигенація тканин [5, 6, 27]. Отже, дисбаланс вазоактивних речовин, з одного боку, та дифузний фіброз зі сформованими вузлами регенерації з іншого – призводять до підвищення портального судинного опору та портальної гіпертензії (ПГ) [4, 7–9].

Як уже згадувалось раніше, зміни в системі кровоплину внаслідок ЦП лежать в основі не лише ПГ, але й порушення циркуляції майже в усіх органах, включаючи й легені, з виникненням у них важких патологічних змін [4]. Деякі з них асоційовані з ураженням печінки в межах одного захворювання (недостатність  $\alpha_1$ -антитрипсину, муковісцидоз, саркоїдоз, хвороба Г. Рандю – В. Ослера), деякі мають інші патогенетичні механізми (імунні позапечінкові прояви – фіброзувальний альвеоліт, легеневий гранульоматоз, васкуліти).

До окремої групи відносять ускладнення ЦП [базальні ателектази, гідроторакс, портопульмональна гіпертензія (ППГ), гепатопульмональний синдром (ГПС)] [14]. Останніх два захворювання найбільш часто виникають у хворих на ЦП зі синдромом ПГ внаслідок вазопульмональних змін, проте у них різні патофізіологічні механізми, клінічні прояви, тактика лікування та прогноз. На цих станах ми й зосередимося.

На початку 50-х років минулого століття D. Dresdale із колегами під час катетеризації правих відділів серця виявили хворих із легеневою гіпертензією (ЛГ) невідомої етіології [27]. У 1952 р. введено термін «первинна легенева гіпертензія», який поіснував до початку XXI ст. Термін об'єднує групу хвороб різної етіології, що супроводжуються ураженням прекапілярного сегмента легеневого кровообігу й характеризуються подібними методами лікування [16, 29, 113, 114]. За результатами автопсій, поширеність захворювання становить 1300 випадків на мільйон розтинів. У США та країнах Західної Європи частота нових випадків становить 1–2 на мільйон дорослого населення за рік [24, 27, 32]. У результаті дослідження патофізіологічних і гемодинамічних аспектів ЛГ виокремлено п'ять груп патологічних станів, що супроводжуються ЛГ: легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) (група 1); ЛГ внаслідок захворювань лівих відділів серця (група 2); ЛГ, зумовлена захворюванням легень і/або гіпоксією (група 3); хронічна тромбоемболічна ЛГ (група 4); ЛГ із нез'ясованим мультифакторним механізмом виникнення (група 5) [30].

У літературі поєднання ЛАГ і ПГ описують під назвою «портопульмональна гіпертензія». Відповідно до класифікації, прийнятої в 2003 р. на III Міжнародній конференції у Відні, присвяченій проблемам первинної ЛГ, ППГ визначена як одна з форм ЛАГ, асоційованої з ПГ, що виникає внаслідок хронічного ураження печінки або й без нього. Для неї характерне підвищення тиску в легеневій артерії (ЛА) понад 25,0 мм рт. ст. в спокої і понад 30,0 мм рт. ст. – під час фізичного навантаження, а також збільшення легеневого судинного опору  $\geq 120,0$  дин/с/см<sup>5</sup> [8, 10, 11]. Хоча частота виникнення ППГ невисока й становить, за повідомленнями з різних джерел [3, 41, 61, 97, 103], 2,0–8,5 % у пацієнтів з ПГ, своєчасна діагностика вказаного стану та його корекція є актуальною проблемою сучасної медицини з огляду на надзвичайно несприятливий прогноз захворювання, а саме – низький (до 14,0 %) показник п'ятирічного виживання без належного лікування та високий (до 35,0 %) рівень смертності, навіть за умов успішної трансплантації печінки [109].

Велике ретроспективне дослідження автопсій показало, що ЛАГ була у 0,13 % загальної кількості хворих, представлених на автопсії, порівняно з 0,73 % хворих на ЦП з ПГ. Два проспективні дослідження гемодинаміки показали, що у 2,0 % хворих на ЦП з ПГ була виражена ЛАГ [5, 6, 27]. Чинниками ризику виникнення ППГ вважаються жіноча стать, автоімунний гепатит, певні генетичні варіації естрогенів та

регуляторів клітинного росту [45, 46], тоді як імовірність виникнення ППГ у випадку вірусного гепатиту С набагато нижча [3, 46].

У цієї категорії хворих визначається насамперед наявність гіперволемії у малому колі кровообігу внаслідок сформованого, як уже згадувалося раніше, гіпердинамічного типу системного кровообігу. Початкові гемодинамічні зміни виникають переважно у венозному відділі мікроциркуляторного відділу легень і у внутрішньолегеневих венах, відображаючи венозно-артеріальне шунтування крові. Трохи пізніше відбуваються зміни й у артеріальному відділі мікроциркуляторного відділу легень, із подальшим органічним ушкодженням стінки судин [27]. Ушкодження ендотелію, вазоконстрикція та прокоагуляція є тими механізмами, які запускають процес ремоделювання судин малого кола кровообігу, їх облітерацію, що і є причиною підвищення легеневого судинного опору [3, 41, 46, 48]. Значне місце в реалізації патофізіологічних ефектів ППГ посідають такі вазодилататори, як NO, стимулювальний ген кальцитоніну, адреномедулін, натрійуретичний пептид, інтерлейкіни, туморнекротизувальний фактор  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), субстанція P та ендоканобіюїди [4, 65, 97].

Високий серцевий викид, зумовлений збільшенням навантаження на легеневі судини, запускає компенсаторний механізм із активацією ендотелінових рецепторів типу A і B ендотеліальних і гладеньком'язових клітин легеневих артерій та підвищеним синтезом E-1, що підтримує ефективність судинного опору [86, 91]. Кров із правих відділів серця зустрічає щораз більший опір унаслідок зменшення просвіту легеневих судин, тиск у правому шлуночку підвищується, що призводить до застійної серцевої недостатності [5, 6, 8, 9]. Отже, у хворих на ЦП ЛГ призводить до перевантаження правих відділів серця, порушення кровообігу по ворітній вені та, як наслідок, погіршення перебігу ЦП [27].

Із морфологічної точки зору порушення у випадку ППГ аналогічні тим, що супроводжують ідіопатичну ЛАГ. Серед них – артеріопатія, облітерація судинного просвіту ендотеліальними й гладеньком'язовими клітинами з формуванням сплєтін, некротизувальний артеріїт, фібриноїдний некроз і локальний тромбоз [3, 4, 90]. Під час патолого-анатомічної секції у таких хворих виявляють значне збільшення маси легень, їх виражене повнокрів'я, розширення просвіту ЛА, ушкодження судинних стінок [31].

Основними клінічними проявами ППГ є задишка та центральний ціаноз. Задишка переважно інспіраторного характеру, різного ступеня вираженості (виявляється у спокої, посилюється під час фізичного навантаження, зберігається в положенні сидячи) [8, 10, 11, 37, 41, 46, 48, 49, 54]. Інші ж ознаки (утома, сухий кашель, серцебиття, загруднинний біль, епізоди втрати свідомості) виражені менше. У таких хворих фізикальним обстеженням можна й не виявити будь-яких відхилень або ж вислуховуються акцент другого тону над ЛА та систолічний шум, що свідчить

про недостатність тристулкового клапана [8, 63, 65, 66, 71, 92, 101, 114]. Такі ж ознаки декомпенсованого ЦП, як асцит, загальний набряк і посилений набряк лівої ноги зокрема, набухання шийних вен, також можуть бути ознаками правошлуночкової недостатності.

На стандартній електрокардіограмі (ЕКГ), яка має як діагностичне, так і прогностичне значення, у хворих із ППГ найчастіше виявляються ознаки правошлуночкової гіпертрофії, збільшення правого передсердя та зміщення осі серця вправо. Ознаки перевантаження правого шлуночка (відхилення сегмента ST та інверсія зубця T у відведеннях  $V_1-V_3$ ) є важливою ознакою саме прекапілярної ЛГ [29, 66, 96], а здовження комплексу QRS ( $\geq 120,0$  мс) корелює із важкістю стану пацієнта з ЛГ та може бути незалежним предиктором смерті внаслідок серцево-легеневих захворювань у цій групі хворих [66, 96].

Рентгенографія легень не має діагностичної цінності й більше використовується для виключення інших бронхолегеневих захворювань. Для ППГ характерні лише ознаки збільшення правих відділів серця та вибухання конуса легеневої артерії, а також збіднення легеневого малюнка на периферії [46]. Важливим доповненням є дослідження функції зовнішнього дихання. Вважають, що невелике зменшення легневих об'ємів та легкий ступінь обструкції дихальних шляхів не протирічають діагнозу ЛАГ [66].

Підвищення тиску в ЛА призводить до здовження періоду ізоволемічного скорочення й розслаблення правого шлуночка, а також скорочення часу прискорення та вигнання потоку крові у висхідному відділі правого шлуночка та ЛА [27]. Тому значна перевага в діагностиці ППГ надається доплерокардіографії, що дає змогу виявити ранні та найбільш точні ознаки – зникнення пресистоличного потоку в ЛА та специфічні форми легеневої регургітації [52, 91, 93, 94].

Ще одним важливим елементом діагностичного алгоритму ППГ є візуалізація легеневої паренхіми, структур середостіння та легневих судин під час комп'ютерної ангіографії легень. За допомогою цього обстеження виявляють дефекти наповнення легневих судин. Проте більш чутливим методом (96,0 %) для диференційної діагностики з хронічною тромбоемболічною ЛГ є вентиляційно-перфузійне сканування легень [115].

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення хвороб печінки [53, 85, 94], первинним скринінговим методом для пацієнтів із підозрою на ППГ є трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ), а саме, визначення правошлуночкового систоличного тиску, показник якого  $>50,0$  мм рт. ст. та швидкість потоку регургітації на тристулковому клапані  $\geq 3,4$  м/с дають змогу поставити діагноз ППГ у близько 65,0 % пацієнтів. Водночас таке визначення тиску в ЛА, незважаючи на його доступність, є не досить точним. Тому для визначення систоличного тиску в ЛА за допомогою модифікованого рівняння Даніеля

Бернуллі потрібно вимірювати ще й піковий потік регургітації на тристулковому клапані та ступінь спадання нижньої порожнистої вени, що дає змогу оцінити тиск у правому передсерді [34].

ЕхоКГ-дослідження засвідчили також важливе прогностичне значення показника систоличної екскурсії кільця тристулкового клапана (TAPSE), індексу функціонування міокарда правого шлуночка, розмірів передсердь і наявності перикардального випоту у хворих із ППГ [53, 94, 111]. У осіб зі значенням TAPSE  $\geq 18,0$  мм, порівняно з особами з цим показником  $<18,0$  мм, є виразніша систолична дисфункція правого шлуночка, спостерігається ремоделювання правих відділів серця та зменшення тривалості життя [111]. Визначення індексу міокардальної спроможності використовується для комплексної оцінки як систоличної, так і діастолічної функцій серця, а його зростання корелює з наростанням правошлуночкової недостатності [52]. Не менш важливим показником, що свідчить про перспективу виживання хворих з ЛАГ, є наявність перикардального випоту, спричиненого підвищенням тиску в правому передсерді, з подальшим погіршенням венозного та лімфатичного дренажів міокарда [53].

Отже, для оцінки різних патофізіологічних аспектів правошлуночкової недостатності, яка виникає у хворих із ЦП та ЛАГ, важливо поєднати такі візуалізаційні методи діагностики, як комп'ютерна томографія (забезпечує інформацією про анатомічні особливості правого шлуночка), магнітно-резонансне дослідження серця (дає змогу провести глобальний волюметричний і функціональний аналіз), ЕхоКГ (дає змогу оцінити морфологічну структуру та регіональну функцію правого шлуночка) [29, 94], позитронно-емісійна томографія (показує ступінь перфузії та метаболічних змін у міокарді правого шлуночка) [29].

Діагноз ППГ підтверджується методом правосерцевої катетеризації з вимірюванням легеневого артеріального тиску, серцевого викиду та легеневого судинного опору, що так і залишається «золотим діагностичним стандартом» [101, 103]. Гемодинамічне визначення прекапілярної ЛГ передбачає підвищення середнього тиску в ЛА  $\geq 25,0$  мм рт. ст., зростання показника резистентності легневих судин  $>3,0$  мм рт. ст.  $\cdot$  хв<sup>-1</sup>(мм рт. ст./л  $\cdot$  хв) і тиску заклинання в ЛА (PAWP), що не перевищує 15,0 мм рт. ст. Визначення PAWP традиційно використовують для відокремлення прекапілярної ЛАГ від ЛГ внаслідок ураження лівих відділів серця [48], проте вона є змінною величиною та залежить від балансу рідини, інтраторакального тиску тощо. Метод катетеризації правих відділів серця дає змогу провести також тест на вазореактивність з NO чи простагліцином, як для визначення доцільності лікування пацієнта блокаторами кальцієвих каналів, так і для визначення прогнозу захворювання, оскільки показник середнього легеневого артеріального тиску  $>35,0$  мм рт. ст. є чинником підвищеного ризику смертності на етапі трансплантації печінки, що вимагає проведення від-

повідного модульовального лікування в передопераційному періоді [67, 99].

Від часу проведення I Всесвітнього симпозиуму з ЛГ в Женеві (1973) досягнуто значних успіхів у розумінні ЛАГ, зокрема й ППГ, розроблено алгоритми діагностики таких хворих, запропоновано схеми лікування, які б поліпшили якість життя цієї категорії хворих. Адже від часу верифікації ППГ, як свідчать результати опублікованих досліджень, прогноз на життя становить 0–84 місяці, в середньому 15 місяців [46, 92], а їх п'ятирічне виживання, якщо тиск у ЛА >59,0 мм рт. ст. й відсутні інші чинники ризику, не перевищує 10,0 % [4, 93, 107, 109].

Під час вибору тактики лікування хворих з ППГ важливо враховувати індивідуальні особливості пацієнта, передусім важкість ураження печінки. Спроби використати для медикаментозної корекції дихальної недостатності у таких хворих  $\beta$ -адреноблокатори, симпатоміметики, аналоги соматостатину та інші середники, теоретично здатні впливати на легеневі прекапіляри, виявилися неефективними [26, 27].

Найбільш вивченими лікарськими засобами цього ускладнення є простаїди, а саме простациклін – потужний системний і легеневий вазодилататор, інгібітор клітинної проліферації та агрегації тромбоцитів. Проте його використання може мати такі серйозні, інколи фатальні, ускладнення, як катетер-асоційована інфекція і сепсис, тромбози, оскільки його призначають у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії, а також шлунково-кишкові кровотечі [56, 108]. Уже доведена ефективність аналогів простацикліну – епопростенолу, ілопросту, трепростинілу. Хоча відомі випадки порушення печінкової функції в результаті їх використання, виникнення наростаючої спленомегалії та наступної тромбоцитопенії [3].

У деяких дослідженнях доведена значно більша ефективність бозентану – антагоніста ендотелінових рецепторів, якому властиві позитивний вплив як на легеневу, так і на портальну гіпертензію, поліпшення гемодинаміки та виживання таких пацієнтів [39, 56, 79]. Вивчають і вплив силденафілу – інгібітора фосфодіестерази, але однозначних думок про його ефективність немає [44].

Отже, вибір медикаментозних середників для корекції ППГ у хворих на ЦП досить обмежений. Із обережністю використовуються й діуретики (з огляду на можливість зниження серцевого викиду) [44], антикоагулянти (у зв'язку з високим ризиком геморагічних ускладнень) [101], блокатори кальцієвих каналів (у зв'язку з підвищенням градієнта печінкового тиску та погіршення ПГ) [3, 55, 88].

Єдиним ефективним методом лікування залишається ортотопічна трансплантація печінки (ОТП), вибір якої залежить від важкості ЛГ. За умов тиску в ЛА до 25,0 мм рт. ст. ця операція можлива, від 25,0 до 34,0 мм рт. ст. – рекомендована, від 35,0 до 45,0 мм рт. ст. – використовують вазодилататори з наступним її проведенням. Важка ЛГ (понад 45,0 мм рт. ст.) вимагає

лише медикаментозної корекції та є підставою для відмови від трансплантації печінки [61, 99], бо у важких випадках застій крові у печінкових венах обмежує перфузію трансплантата й поглиблює первинну дисфункцію [47, 49, 65].

Відсутність чітких уявлень про зв'язок ППГ з ураженням печінки та взаємовплив вказаних хвороб, складність виявлення ППГ, її несприятливий прогноз тощо зумовлюють необхідність ранньої діагностики, проведення чіткої диференціації з іншими вазопульмональними розладами, зокрема з ГПС, а також специфічного лікування.

Вивчаючи стан дихальної системи у хворих на ЦП, не можемо не зупинитися на особливостях ГПС – ще одного не менш важкого ускладнення ЦП. Згідно з опублікованими результатами різних авторів, частота ГПС коливається від 4,0 до 80,0 % [1, 43, 70, 100]. Наявність такої різної інформації щодо його поширеності можна пояснити недостатністю стандартизації діагностичних критеріїв. Серед пацієнтів із хронічними вірусними гепатитами без цирозу його поширеність становить близько 10,0 %. Є повідомлення і про наявність цього синдрому у пацієнтів з гострим вірусним гепатитом та ідіопатичною ПГ без ознак захворювання печінки [19, 37, 98, 104]. З'ясовано, що ГПС найчастіше асоціюється з алкогольним або первинним біліарним ЦП (19, 80, 104). Виявлені також деякі гендерні особливості: чоловіків захворювання уражає вдвічі частіше, ніж жінок [2, 81, 95].

Це небезпечне ускладнення хронічних захворювань печінки намагалися діагностувати й описати ще понад 100 років тому. У 1884 р. австрійський лікар М. Fluckiger [60] зауважив зв'язок між ураженнями печінки та легень, спостерігаючи за хворою з цирозом, ціанозом та симптомом «барабаних паличок». І лише з 1977 р. шведські дослідники [77] вперше ввели термін «гепатопульмональний синдром» для відображення артеріальної гіпоксемії, що виникає близько у 1/3 пацієнтів з ЦП без супутніх захворювань серцево-судинної та дихальної систем [2].

Сьогодні під ГПС розуміють дефект артеріальної оксигенації, спричинений розширенням внутрішньолегеневих судин, що асоційований із захворюваннями печінки. Судинний компонент характеризується дифузно або локально розширеними легеневидами капілярами та, рідше, плевральними й легеневидами артеріовенозними сполученнями [51, 101]. Проте слід взяти до уваги, що у хворих із хронічними захворюваннями печінки, особливо декомпенсованими, гіпоксемія може бути зумовлена й іншими причинами – цирозною кардіоміопатією, обмеженням екскурсії легень унаслідок гідротораксу, асцити, безпосереднім ушкодженням бронхолегеневої системи внаслідок запального процесу (бронхіт, пневмонія) [90].

У хворих із ГПС гіпоксемія виникає в результаті низького вентиляційно-перфузійного співвідношення внаслідок розширення капілярів (вентиляція з надмірною перфузією) й анатомічного шунтування

через прямі артеріовенозні шунти (перфузія без вентиліації). Фактично під терміном «гепатопульмональний синдром» слід розуміти дихальну недостатність, для якої характерне зниження парціального тиску кисню ( $PaO_2$ )  $<70,0$  мм рт. ст. і підвищення альвеолярно-артеріального градієнта  $>20,0$  мм рт. ст. [27, 31, 32]. Відомо два типи ГПС [2]. Перший, більш поширений, характеризується дифузною дилатацією на прекапілярному рівні, а процеси оксигенації крові значно поліпшуються під час дихання зволеним киснем. Другий тип зумовлений локальною вазодилатацією та утворенням поодиноких внутрішньолегеневих шунтів. Для цього варіанта ГПС характерна повна відсутність реакції на інгаляції киснем.

Патогенез ГПС ще достеменно не вивчений. Експериментальні та клінічні дослідження доводять, що основну роль відіграє легенева гіперпродукція NO і монооксиду вуглецю. Характерною особливістю газу NO є його властивість швидко дифундувати через мембрани клітин, що його синтезують, у міжклітинний простір із наступним проникненням у клітини-мішені; одні ензими деактивує, інші – інгібує. В організмі NO синтезується різними типами клітин: ендотеліоцитами, епітеліоцитами, мезангіоцитами, лімфоцитами, міоцитами, нейтрофілами, тромбоцитами, макрофагами та іншими, а також перетворюється із амінокислоти L-аргінін. Цей газ бере участь у регуляції майже всіх функцій організму та вважається унікальним медіатором міжклітинної взаємодії, підтримує базальний тонус судин, поліпшує реологічні властивості крові, впливаючи на агрегацію її формених елементів, стабілізує проникність судинної стінки, а також володіє вільнорадикальними властивостями. Під впливом NO відбувається різка вазодилатація, посилюється судинна проникність, виникає набряк, а відтак запальна реакція [6, 25, 27, 91].

Проведені дослідження підтвердили участь NO у виникненні ГПС: його рівень у видихуваному повітрі значно зростає у пацієнтів з ГПС і повертався до норми через 3–12 місяців після трансплантації печінки [19]. Окрім цього, у хворих на ЦП спостерігалася гіперекспресія як індукцибельної, так і конституційної ізоформ NO-синтетази в альвеолярних макрофагах і клітинах ендотелію [119]. Є декілька повідомлень про успішне застосування у пацієнтів з ГПС інгібіторів синтезу NO чи його мішеней, так званих вторинних месенджерів циклічного гуанозинмонофосфату (сGMP) [42, 55].

До посиленого виділення NO призводить також збільшення синтезу E-1 [19, 59]. Адже ми звикли вважати його потужним вазоконстриктором, який синтезується ендотеліальними судинами та є локальним паракринним і аутокринним регулятором судинного тону. Він взаємодіє з вазоактивними медіаторами, в тому числі з NO через 2G-білки, з'єднані з мембраною ( $E_A$ - та  $E_B$ -рецептори). Місцеве виділення E-1 у відповідь на різні стимули здебільшого аблюмінальне й тропне до  $E_A$ -рецепторів на гладеньком'язових клітинах судин, зумовлює їх скорочення та вазокон-

стрикцію. Менша частина локального пептиду виділяється люмінально (в просвіт судин), зумовлюючи аутокринний вазодилатаційний ефект через збільшення активності NO-синтетази, а отже, й продукції NO, внаслідок дії на  $E_B$ -рецептори [19]. За цих умов розширюються переважно судини, з яких формуються артеріовенозні шунти, що виглядають як павукоподібні гемангіоми на плеврі [14, 42, 57, 90, 119]. У багатьох досліджах збільшення в плазмі E-1 корелює зі збільшенням легеневої NO-синтетази, ступенем внутрішньолегеневої вазодилатації та вираженістю порушень газообміну [19].

У результаті багатьох досліджень, проведених на тваринах, виявлено й інші ланки патогенезу ГПС, такі, наприклад, як ендотоксемія. На основі цього запропоновано такий механізм виникнення ГПС: в умовах ПГ відбувається портосистемне шунтування крові, порушується бар'єрна функція печінки з виникненням так званого хибного кола. Унаслідок венозного застою в кишці збільшується проникність кишкової стінки, й у ворітну вену потрапляє велика кількість мікроорганізмів та їх компонентів – ендотоксинів, допомагаючи гіперпродукції макрофагами вазоактивних субстанцій, у тому числі й TNF- $\alpha$  [17, 18, 76]. Виникає дисбаланс у системі вазоконстрикторів і вазодилаторів зі зниженою чутливістю рецепторів судин легень до впливу вазоконстрикторів [76, 102]. Підтвердженням цього зв'язку є поліпшення легеневої оксигенації у пацієнтів з ГПС після антибіотикотерапії [2, 102] та вживання пентоксифіліну – неспецифічного інгібітора фосфодіестерази, що блокує ефекти, спричинені дією TNF- $\alpha$  [118].

Hui-Ying Zhang зі співдослідниками, вивчаючи особливості ангіогенезу в таких хворих, спостерігали значне скупчення макрофагів у альвеолярному просторі й потовщення стінок альвеол, асоційоване з розширеними судинами та збільшенням кількості кровоносних капілярів, що також може бути зумовлене впливом TNF- $\alpha$  або гіпоксично-індукованим збільшенням експресії індукцибельної NO-синтетази і гемоксигенази, які продукують NO і оксид вуглецю, головним чином у макрофагах [19].

Продовжуючи вивчати патогенез ГПС, не можемо не зупинитися на особливостях цитокинового профілю, оскільки, без сумніву, ці універсальні медіатори беруть участь у активації специфічних і неспецифічних імунних реакцій, асоційованих із впливом на різні гомеостатичні системи організму [19–21, 38]. У відповідь на локальне чи системне ураження в легенях цитокини синтезуються власними клітинами, зокрема, альвеолярними макрофагами, епітеліальними клітинами легень або ж нейтрофілами, лімфоцитами, моноцитами [22, 110]. Так, інтерлейкін (IL)- $1\beta$  може стимулювати внутрішньолегеневу експресію  $E_B$ -рецепторів і зумовлювати, як уже згадувалося раніше, аутокринний вазодилатаційний ефект через збільшення активності NO-синтетази з надмірною продукцією NO [19, 20, 119]. Виявлений під час деяких досліджень на

щухах із модельованим ГПС [19, 20] підвищений рівень IL-1 $\beta$  може бути зумовлений надмірним його синтезом під впливом бактерійних ендотоксинів та цитокінів, головним чином IL-1 та TNF- $\alpha$ .

Інші ефекти властиві протизапальному IL-10, який стимулює в моноцитах експресію розчинних рецепторів TNF- $\alpha$  (природних інгібіторів TNF- $\alpha$ ) і збільшує продукцію IL-1R-антагоніста, що пригнічує зв'язування IL-1 з мембранним рецептором [28, 110]. Зменшення його рівня у дослідних тварин, імовірно, свідчить про виснаження механізмів локальної деактивації моноцитарно-макрофагальної продукції прозапальних цитокінів [20].

У літературі описані також інші молекулярні механізми розширення судин, незалежні від NO: ферментативне утворення оксиду вуглецю через збільшення експресії гем-оксигенази-1 та стимулювання кальційактивованих калієвих каналів через ендотеліальне похідне – гіперполяризувальний чинник [19, 75]. Виявлена кореляція між PaO<sub>2</sub> і карбоксигемоглобіном у пацієнтів із ГПС вказує на потенційний вплив збільшення утворення оксиду вуглецю на аномальний газообмін [42]. Чинниками, які також розглядають як потенційні медіатори ГПС, є простагландини E<sub>1</sub> та I<sub>2</sub>, вазоактивний кишковий пептид, кальцитонін, глюкагон, субстанція P, тирозин і серотонін.

Існує гіпотеза щодо виникнення ГПС унаслідок впливу ангіотензину II, який деякі дослідники вважають основним етіологічним чинником [19]. Її суть полягає у виявленні патологічної реактивності судин до ангіотензину II (зменшення вазоконстрикторного ефекту) з одночасним підвищенням рівня NO. Досліди на щухах показали, що вазоконстрикторний ефект ангіотензину може бути відновлений, якщо інгібувати NO [19]. Проте ця гіпотеза не має достатніх підтверджень та вимагає доопрацювання.

Під час дослідження ролі активних форм кисню у патогенезі змодельованого ГПС в експериментах на щухах виявлено, що як у моноцитах їх крові, так і в альвеолярних макрофагах бронхоальвеолярного змиву достовірно зростала генерація активних форм кисню, що свідчить про наявність у них вираженого дисбалансу вільнорадикального гомеостазу, а також виникнення окиснювального стресу на системному та локальному рівнях, із переважанням легеневого «респіраторного вибуху» та посиленням синтезом IL-8 [20].

Деякі дослідники [86, 87] власне легеневої вазодилатації надавали меншого значення. Більшість дослідників зосереджувались на вивченні її зв'язку з гіпоксемією. Водночас проведено ґрунтовні патолого-морфологічні дослідження з вивчення діаметра капілярів у нормі та за умов їх дилатації [73], що дало змогу Н. Davis і співавторам [35] висловити гіпотезу так званої альвеолярно-капілярної кисневої нерівноваги. Доведено, що за значної (до 500,0  $\mu$ ) дилатації капілярів молекули кисню не в змозі проникнути в центр розширеної судини, де сконцентровані потоки

еритроцитів, які транспортують гемоглобін, а відтак неадекватне насичення гемоглобіну киснем призводить до системної гіпоксемії.

Внутрішньолегеневі судини розширюються головним чином у нижніх відділах легень, що призводить до збільшення перфузії в найменш вентильованих ділянках, а наявність високого серцевого викиду – до зменшення часу проходження еритроцита по капіляру, а отже, скорочується час для дифузії кисню й відповідно час його взаємодії з молекулою гемоглобіну.

Клінічно ГПС виявляється задишкою, яка посилюється у вертикальному положенні, та ціанозом [70, 71, 90]. Задишка у хворих із захворюваннями печінки досить часто виникає ще й унаслідок вираженого асцити, гідротораксу, анемії, поєданого ураження серця, особливо якщо є факт вживання алкоголю. Проте стан пацієнтів із ГПС, на відміну від останніх, може значно погіршитися, а показники функції печінки й важкості ПГ залишаються на стабільному рівні [1]. Посилення задишки під час зміни положення тіла із горизонтального на вертикальне називається платипное, виникнення якого зумовлене тим, що судини у хворих з ГПС розширюються переважно у нижніх відділах легень і тиск кисню в артеріальній крові в положенні стоячи знижується [99, 100, 101].

Більш характерним симптомом є ортодоксія – зниження PaO<sub>2</sub> більш ніж на 3,0–10,0 мм рт. ст. під час переходу в положення стоячи або сидячи. Зазначимо, що у здорових людей вертикальне положення не знижує оксигенацію крові, а навпаки, зумовлює зростання PaO<sub>2</sub> [17, 18, 19]. Досить часто у пацієнтів із гіпоксемією під час огляду можна спостерігати легеневий ціаноз, зміни дистальних фаланг пальців за типом «барабаних паличок» і «годинникових скелець». Окрім цього, на шкірі тулуба з'являються «судинні зірочки» як прояв системної вазодилатації [17, 18]. Під час фізичного навантаження у них посилюється тахікардія, підвищується пульсовий артеріальний тиск. Шунтування крові в легенях призводить до підвищення серцевого викиду, хвилинного об'єму серця і вентиляції легень, що також виявляється посиленням задишки і тахікардії [14].

Обстежуючи гепатологічного пацієнта з гіпоксемією, як уже згадувалося, важливо виключити інші причини уражень кардіоваскулярної та дихальної систем – легеневий ателектаз, асцит, хронічні обструктивні захворювання легень, печінковий гідроторакс тощо. Як зазначають P. Schenk і співавтори [70], різні способи вимірювання артеріальної гіпоксемії й суперечливе трактування порогових значень її показників (PaO<sub>2</sub> та альвеолярно-артеріальної різниці парціального тиску), які трапляються у фаховій літературі [72], значно ускладнюють діагностику. Автори, керуючись результатами обстеження 127 пацієнтів із ГПС, з'ясували, що артеріальна гіпоксемія (PaO<sub>2</sub> <70,0 мм рт. ст. або нижче вікового порогового значення) з високим ступенем достовірності свідчить про його присутність. Подібну інтерпретацію подибуємо в працях В. Lima та співавторів [81], А. Alizadeh і співавторів

[45]. Відповідно до класифікації Європейського респіраторного товариства, ступінь гіпоксемії і визначає важкість ГПС: легкий ( $\text{PaO}_2 > 80,0$  мм рт. ст.), помірний ( $80,0 > \text{PaO}_2 \geq 60,0$  мм рт. ст.), важкий ( $60,0 > \text{PaO}_2 \geq 50,0$  мм рт. ст.) і вкрай важкий ( $\text{PaO}_2 < 50,0$  мм рт. ст.).

Початковим етапом діагностики ГПС залишається пульсоксиметрія, яка є простим неінвазивним скринінговим методом і дає змогу визначити ступінь насичення крові киснем. Якщо показник сатурації менше 92,0 % у вертикальному положенні і/або виявлене його зниження більш ніж на 4,0 % в горизонтальному, треба обов'язково визначити газовий склад крові [15, 95]. Німецькі науковці [69] з'ясували, що показники артеріальної легеневої сатурації корелюють із показниками  $\text{PaO}_2$  і об'ємом внутрішньолегеневих шунтів. Проте найбільш важливим для визначення гіпоксемії є визначення альвеолярно-артеріального градієнта за киснем, тому що він більш чутливий і змінюється ще до того, як починає відчутно знижуватися  $\text{PaO}_2$ .

Діагноз ГПС не виключає змін на оглядовій рентгенографії органів грудної клітки. М. J. Krowka зі співдослідниками [67] запропонували дві моделі рентгенографічних змін: тип I, коли візуалізуються дрібні дифузні інфільтрати, і тип II – із чітко локалізованими артеріовенозними анастомозами [26, 27]. Проведення функціональних тестів із визначенням об'єму форсованого видиху за 1 с та загального легеневого об'єму використовують радше для виключення інших серцево-легеневих захворювань, оскільки для ГПС у «чистому» вигляді характерні нормальні показники спірометрії.

«Золотим стандартом» виявлення внутрішньолегеневої вазодилатації визнано двовимірну трансторакальну контрастну Ехо-КГ з уведенням індоціаніну зеленого з метою утворення бульбашок діаметром близько 15,0  $\mu$  [2]. Оскільки діаметр мікробульбашок більший ніж діаметр внутрішньолегеневих капілярів, вони в нормі не досягають лівих відділів серця. Візуалізація ж контрастної речовини в лівих камерах серця впродовж трьох серцевих скорочень свідчить про внутрішньосерцеве шунтування (дефекти міжшлуночкової або міжпередсердної перегородок), на 4–6-му скороченні – внутрішньолегеневе шунтування в межах ГПС. Більш чутливою є трансезофагальна контрастна ЕхоКГ – мікробульбашки можна визначити вже у легеневих венах [19], проте її використання значно обмежує наявність варикозно розширених вен стравоходу у хворих на ЦП.

Нещодавно з'ясовано [117], що об'єм лівого передсердя  $\geq 50,0$  мл є простим і зручним критерієм діагностики ГПС у цирозних хворих. Діагностичною, проте не патогномонічною, ознакою ГПС є також правощлуночкова діастолічна дисфункція, збільшення діаметра правих відділів серця, потовщення стінки правого шлуночка, підвищення тиску в ЛА та легеневого судинного опору [68]. Розширення внутрішньолегеневих судин може бути виявлене й під час проведення комп'ютерної томографії органів грудної

клітки з високою роздільною здатністю та вимірюванням розмірів легеневого стовбура, правої та лівої ЛА, периферійних легеневих судин у правому базальному сегменті [19].

Менш чутливим, проте високоспецифічним (~100,0 %), методом діагностики ГПС, який дає уявлення про кількісну характеристику внутрішньолегеневих шунтів, є перфузійне сканування легень із використанням міченого  $^{99}\text{Tc}$  альбуміну, який у нормі поглинається легеневици судинами на 95,0 %, а за наявності внутрішньолегеневих шунтів включається в системну циркуляцію і визначається в інших органах [50]. Резервним методом діагностики є легенева ангіографія – інвазивний та малочутливий метод, що застосовується зазвичай у пацієнтів із гострою гіпоксемією ( $\text{PaO}_2 < 60,0$  мм рт. ст.), які не реагують на оксигенотерапію (приріст  $\text{PaO}_2 \leq 300,0$  мм рт. ст.) [2], з підозрою (на основі комп'ютерної томографії) на пряме артеріовенозне сполучення, що може емболізуватися, а також дає змогу ідентифікувати два типи дилатації судин, про які повідомлялося раніше.

За результатами численних експериментальних і клінічних досліджень сформульовано такі діагностичні критерії ГПС:

- присутність хронічних дифузних уражень печінки (цирозу, хронічного гепатиту тощо);
- відсутність серцево-легеневих захворювань із нормальною рентгенографією легень;
- порушення легеневого газообміну – підвищений альвеолярно-артеріальний кисневий градієнт ( $\geq 2,0$  kPa) з або без гіпоксемії;
- позитивні результати контрастної ЕхоКГ або перфузійного сканування легень із міченим альбуміном [2].

Донедавна вважалося, що ефективних медикаментозних методів корекції ГПС не існує [18, 67]. Відомо, що метиленовий синій (інгібітор оксидсинтетази та гуанілатциклази) сприяє швидкому поліпшенню стану хворих після внутрішньовенного введення. Та через незначну тривалість його ефекту використовується лише у післяопераційному періоді для корекції транзиторної гіпоксемії [82, 83]. Можна застосувати поширений антидепресант із групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну – пароксетин, а також індометацин, октреотид, які є потужними інгібіторами синтезу NO, проте їх ефективність ще не доведена. Не показало позитивного результату й застосування  $\beta$ -блокаторів та нітратів, які використовуються для зниження тиску в портальній системі [15, 70]. Незначне поліпшення оксигенації легень спостерігалось після вживання алмітрину бімесилату (селективного легеневого вазоконстриктора), після вживання порошку часнику в капсулах (у 40,0 % хворих поліпшувалася оксигенація артеріальної крові після шести місяців його вживання) [15, 33, 89].

В експериментальному дослідженні доведено можливість корекції порушень легеневого газообміну

пентоксифіліном, який є блокатором TNF- $\alpha$  [118]. Були спроби використати ілопрост – селективний вазодилататор, що зменшує легенеve шунтування та підвищує час транзиту еритроцитів легень. Вивчали й ефективність вживання гліцину, його впливу на зменшення в крові рівня легневих вазодилататорів [90].

Більш переконливими є результати хірургічного лікування ГПС. У пацієнтів із виявленим шунтуванням унаслідок органічних змін успішно застосовується селективна емболотерапія з використанням спіральних емболів під час проведення пульмонографії. Виявлено її позитивний вплив на зменшення гіпоксемії й за наявності функціонального шунтування, тому селективну емболотерапію можна використовувати у хворих із вираженою задишкою та гіпоксемією як паліатив або як етап перед запланованою ОТП [40]. У деяких випадках, з метою корекції ПГ у хворих з ГПС I типу, використовується трансюгулярне портосистемне шунтування.

Проте найбільш успішним методом лікування ГПС є ОТП, після проведення якої повністю зникають ознаки ГПС або ж значно поліпшується газообмін у 80,0–85,0 % хворих [67]. У середньому період нормалізації PaO<sub>2</sub> становить 12–15 місяців. Чинниками, які сприяють зникненню ГПС після цієї операції, є молодий вік, мінімальний ступінь гіпоксемії та добра відповідь на інгаляції 100,0% киснем. Водночас виражений ГПС підвищує летальність у післяопераційному періоді, що ще раз підтверджує необхідність його ранньої діагностики [67].

Хоча сьогодні немає стандартної медикаментозної схеми лікування хворих з ГПС, такі пацієнти вимагають особливої уваги, постійного спостереження й тривалої оксигенотерапії. Прогноз у таких хворих несприятливий, летальність досягає 41,0 % в межах середнього періоду спостереження від 2 до 5 років [4, 17, 105].

Отже, підвищення портального тиску є сигналом, який запускає молекулярні механізми виникнення патологічної гемодинаміки та легеневої вазодилатації, чому сприяє також знижена чутливість гладеньком'язових клітин до ендо- та екзогенних судинозвужувальних впливів. Водночас клінічні ознаки ураження дихальної системи «бідні» й неспецифічні, додаткові лабораторні та інструментальні дослідження, які б дали змогу їх запідозрити, на практиці використовуються вкрай рідко, а під час призначення лікування таким хворим зазвичай не беруться до уваги рівень оксигенації крові та ступінь гіпоксемії.

**Клінічний приклад.** Пацієнтка В., 49 років, звернулася за консультацією у Львівський обласний гепатологічний центр, створений на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету та гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, зі скаргами на важкість у правому підребер'ї, дискомфорт у лівому підребер'ї, помірні набряки гомілок і стіп, задишку під час найменшого фізичного навантаження, виражену загальну слабкість, швидку втомлюваність.

Із анамнезу захворювання відомо, що вважає себе хворою з 2005 р., коли через два місяці після оперативного втручання з приводу защемленої пупкової киля з'явилися набряки на нижніх кінцівках, жовтяничність шкіри, значно збільшився у розмірах живіт. У жовтні цього ж року під час дообстеження виявлено позитивні маркери вірусного гепатиту С (antiHCV, HCV-RNA+, генотип 1b). Від біопсії печінки та етіотропного лікування відмовилася. Останнє стаціонарне лікування у грудні 2014 р. з діагнозом: «Цироз печінки С вірусної етіології». Відтоді її стан погіршувався, додалася задишка, спочатку під час звичайного, а впродовж наступних 5–6 місяців – і під час мінімального фізичного навантаження. Неодноразово консультувалася у кардіолога, пульмонолога. Виникнення задишки пояснювали наявністю основного захворювання, тобто цирозу печінки.

Із анамнезу життя відомо: туберкульоз, венеричні захворювання, паразитози у себе та рідних заперечує. Не курить, алкоголь не вживала і не вживає (скринінг на зловживання алкоголем CAGE-тест). Спадковість не обтяжена.

На час огляду загальний стан хворої середньої важкості, свідомість чітка. Маса тіла 63,0 кг, зріст 172,0 см, зниженого відживлення; пульс 94 уд./хв, АТ 105/60 мм рт. ст. Шкіра бліда, ледь ціанозна, зниженої вологості й еластичності, з множинними «судинними зірочками» на верхній частині тулуба та шиї; помірні набряки гомілок і стіп, зміни дистальних фаланг пальців за типом «барабанних паличок»; склери й видимі слизові оболонки жовтяничні, чисті, вологі. Пальпаторно – грудна клітка еластична, перкуторно – над легеньми ясний легеневий звук, аускультативно – дихання жорстке. Межі відносної та абсолютної серцевої тупості в нормі, тони серця ритмічні, чисті, звучні, шуми не вислуховуються. Язик ледь обкладений білим нашаруванням, вологий; живіт овальної форми, під час пальпації м'який, не болючий, нижній край печінки щільний, пальпується на 5,0 см нижче краю реберної дуги. Її розміри, за М. Г Курловим, 17,0 × 14,0 × 11,0 см. Пальпується також значно збільшена та ущільнена селезінка, поперечний розмір якої 11,0 см, поздовжній – 15,0 см. Змін інших органів та систем не виявлено. Випорожнення регулярні. Добовий діурез близько 1,5 л.

Проведено низку клінічно-лабораторних та інструментальних обстежень.

*Загальний аналіз крові:* гемоглобін – 111,0 г/л; еритроцити –  $3,69 \cdot 10^{12}$ /л; тромбоцити –  $120,0 \cdot 10^9$ /л; лейкоцити –  $8,9 \cdot 10^9$ /л; паличкоядерні – 8,0 %, сегментоядерні – 67,0 %, лімфоцити – 21,0 %, еозинофіли – 1,0 %, моноцити – 3,0 %; анізоцитоз (+); ШОЕ – 24,0 мм/год. *Загальний аналіз сечі та дослідження калу* – без клінічно значимих відхилень. *Біохімічний аналіз крові:* привертали увагу підвищені рівні загального білірубину (39,2 мкмоль/л), АсАТ – до 98,0 од./л, АлАТ – до 169,0 од./л,  $\gamma$ -глутамінтрансферази – до 121,0 од./л; рівень загального білка був у межах норми (74,1 г/л), проте виявлена диспротеїнемія: альбуміни – 42,3 %, гло-



буліни:  $\alpha_1 - 3,4 \%$ ,  $\alpha_2 - 8,1 \%$ ,  $\beta - 10,8 \%$ ,  $\gamma - 35,4 \%$ ; загальний холестерин – 3,2 ммоль/л. Інших відхилень від норми не виявлено. *Коагулограма*: протромбіновий час – 17,0 с, протромбіновий індекс – 73,0 %, заг. фібриноген – 2,6 г/л, фібриноген «Б» (1+), етаноловий тест (–). Результати вірусологічного дослідження: вірусу гепатиту В [HBsAg – < 0,9 (від'ємний результат), HBeAg – < 0,9 (від'ємний результат)], сумарні антитіла до HCV – 651,2 (позитивний результат), вірусу гепатиту С [кількісне визначення –  $8,95 \cdot 10^4$  МО/мл ( $4,27 \cdot 10^5$  копій РНК/мл плазми крові, 1b генотип)].

*Дослідження газів крові*: парціальний тиск  $\text{CO}_2$  – 37,6 мм рт. ст.,  $\text{PaO}_2$  – 14,7 мм рт. ст., сатурація оксигемоглобіну – 16,1 %, показник вмісту кисню – 2,2 об.%, рН – 7,38, бікарбонат – 14,5 ммоль/л, стандартний бікарбонат – 13,9 ммоль/л, надлишок основ у крові – 9,2 ммоль/л, надлишок основ у позаклітинній рідині – 8,9 ммоль/л, буферні системи – 29,7 ммоль/л, загальний вміст  $\text{CO}_2$  – 16,2 ммоль/л, альвеолярно-артеріальний градієнт за киснем – 93,9 мм рт. ст.

*ЕКГ*: синусовий ритм із ЧСС 94 уд./хв, нормальне положення електричної осі серця, інтервал Q–T (Н. Bazett's formula) = 0,38 с.

*ЕхоКГ*: ліве передсердя 3,3 см, правий шлуночок 3,0 см (норма до 2,6 см), товщина стінки лівого шлуночка 0,9 см, фракція викиду 76,0 %.

*Добовий моніторинг артеріального тиску (АТ)*: рівні АТ ледь знижені, впродовж доби середні рівні систолічного АТ і діастолічного АТ становили 102,0 і 52,0 мм рт. ст. відповідно, максимальні рівні систолічного АТ і діастолічного АТ за добу – 110,0 і 67,0 мм рт. ст. відповідно, мінімальні – 78,0 і 47,0 мм рт. ст. відповідно; впродовж доби рівні систолічного та діастолічного АТ знижувалися нижче встановленої межі у 64,0 і 87,0 % вимірювань відповідно, що вище норми; середня за добу ЧСС перевищувала нормальні значення й становила 93,0 уд./хв, максимальна й мінімальна – 142,0 і 79,0 уд./хв відповідно.

*Ультразвукове дослідження внутрішніх органів*: товщина правої частки печінки 205,0 мм, лівої – 108,0 мм, структура неоднорідна, ехогенність підвищена, край гострий; ворітна вена – 14,0 мм, холедох – 3,0 мм. Жовчечий міхур: стінка – 4,0 мм, без конкрементів. Підшлункова залоза – розміри в межах норми, структура неоднорідна, ехогенність підвищена, контур горбистий. Селезінка розміром 160,0×65,0 мм. Нирки: розміри в межах норми, чашечко-мискова система не розширена, не блокована, паренхіма 16,0 мм.

Проведено також *ультразвукове доплерофлуометричне дослідження судин черевної порожнини*: діаметр ворітної вени 1,4 см, діаметр селезінкової вени 1,15 см, діаметр печінкової артерії 0,76 см, діаметр селезінкової артерії 0,87 см, діаметр реканалізованої пупкової вени 0,68 см, лінійна швидкість кровоплину по ворітній вені 4,0 см/с, лінійна швидкість кровоплину по селезінковій вені 6,0 см/с, максимальна

систолічна швидкість кровоплину в печінковій артерії 60,0 см/с, кінцева діастолічна швидкість кровоплину в печінковій артерії 15,0 см/с, максимальна (пікова) систолічна швидкість кровоплину в селезінковій артерії 90,0 см/с, аномальний потік кровоплину у ворітній вені (+); аномальний потік кровоплину в селезінковій вені (+), коефіцієнт (ПГ 19 балів. Ці ознаки характерні для ПГ II ступеня та ЦП.

Під час *езофагогастроуденофіброскопії* виявлено варикозно розширені вени стравоходу III ступеня, цирозну гастропатію II-III ступеня.

*Рентгенологічним дослідженням легень* виявлено лише посилення легеневого малюнка в нижніх відділах і ущільнення їх коренів. *Показники спірометрії* (форсована життєва ємність легень 2,09 л, об'єм форсованого видиху за 1 с 1,94 л, об'єм форсованого видиху за 1 с / форсованої життєвої ємності легень 92,9 %, життєва ємність легень 2,16 л) вказують на невелике зменшення вентиляційної здатності легень за рестриктивним типом та незначне зменшення бронхіальної прохідності.

Показник насичення гемоглобіну киснем за результатами *пульсоксиметрії* в положенні сидячи становив 82,0 %, у положенні лежачи, коли у хворої, з її слів, зменшується задишка, – 85,0 %, а після інгаляції киснем через носовий катетер – 90,0 %.

Під час запису *варіабельності серцевого ритму* без навантаження: total power (TP) – 113,0 мс<sup>2</sup>/Гц, very low frequency (VLF) – 74,4 мс<sup>2</sup>/Гц, low frequency (LF) – 34,4 мс<sup>2</sup>/Гц, high frequency (HF) – 4,2 мс<sup>2</sup>/Гц, VLF % – 65,9 %, LF % – 30,4 %, HF % – 3,7 %. Під час запису з навантаженням: TP – 43,1 мс<sup>2</sup>/Гц, VLF – 31,5 мс<sup>2</sup>/Гц, LF – 10,3 мс<sup>2</sup>/Гц, HF – 1,3 мс<sup>2</sup>/Гц, VLF % – 73,1 %, LF % – 23,8 %, HF % – 3,1 %. Ці зміни свідчать про порушення стану вегетативної нервової системи з переважанням впливу місцевих гуморально-метаболических чинників на тонус судин, що є несприятливою прогностичною ознакою.

Результати *імуноферментного аналізу рівня деяких гуморальних речовин*, що, на думку багатьох дослідників [7, 8, 9, 15, 18, 56, 67, 74], беруть участь у патогенезі виникнення ГПС: сGMP – 112,576 нмоль/мл, TNF- $\alpha$  – 21,87 пг/мл, Е-1 – 25,0 пг/мл, ренін – 584,33 нг/мл, альдостерон – 859,08 нг/мл, натрійуретичний пептид – 2517,0 пг/мл, що значно перевищували референтні значення.

За результатами *контрастної комп'ютерної томографії легень* не виявлено жодних ознак захворювань легень, але зафіксована значна дилатація легневих артерій у правих базальних відділах легень.

*Тест Р. М. Рейтана* пацієнтка виконувала 101 с, що є ознакою II ступеня енцефалопатії, яку діагностовано також невропатологом. *Якість свого життя* хвора оцінила на 40,0 балів (анкета щодо стану здоров'я EQ-5D-5L).

На основі клінічних і лабораторно-інструментальних ознак поставлено такий клінічний діагноз:

«Цироз печінки: вірусної етіології (antiHCV +, HCV-RNA+, генотип 1b), III стадія: 2-й ступінь уш-

кодження печінки (печінково-клітинна недостатність 2-го ступеня, ПГ II ступеня), з ураженням травної системи (варикозно розширені вени стравоходу, III ступеня; цирозна гастропатія, II–III ступеня; НТ II ступеня), системи кровообігу (синусова тахікардія; артеріальна гіпотензія; СН: I–IIA стадія, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, II ФК за NYHA), дихальної системи (ГПС, ДН II–III ступеня, за рестриктивним типом), центральної нервової системи (печінкова енцефалопатія, II ступеня), системи гемостазу (коагулопатія, анемія I-го ступеня), швидкий, хвилеподібний перебіг із негативною динамікою, ФКЦХ III; хронічний панкреатит: фаза клінічно-лабораторної ремісії; НТ II ступеня. ФКТХ III».

Абревіатури, які використовувалися в діагнозі: НТ – недостатність травлення, СН – серцева недостатність, ФК за NYHA – функціональний клас за Нью-йорською класифікацією, ФКЦХ – функціональний клас цирозного хворого, ФКТХ – функціональний клас терапевтичного хворого.

Одним із компонентів діагностованої у хворій цирозної хвороби печінки є синтропічне ураження дихальної системи, трактоване як ГПС, який значною мірою обтяжує перебіг ЦП, вимагає призначення патогенетично обґрунтованого лікування та погіршує прогноз хворі.

Отже, сьгодні діагностування уражень дихальної системи та корекція її порушень у хворих на ЦП проводиться вкрай рідко, а після визначення діагнозу ЦП лікування переважно симптоматичне та скероване на корекцію гепатоцелюлярної недостатності, інтоксикації та набрякового синдрому. Водночас залишаються поза увагою небезпечні для життя пацієнта вазопульмональні ускладнення, наслідком яких є артеріальна гіпоксемія, що наростає й вимагає негайної медикаментозної корекції, а в деяких випадках і радикальних хірургічних заходів, аж до трансплантації печінки. Це вимагає проведення досліджень, присвячених з'ясуванню етіології та патогенезу, клінічного перебігу, особливостей діагностики і диференційної діагностики, а також лікування ГПС та ППГ.

#### Список літератури

1. Абдуллаев С. М. Гепатопульмональный синдром / С. М. Абдуллаев // Клиническая гепатология. – 2007. – № 2. – С. 43–46 (Abdullaev S. Hepatopulmonary Syndrome / S. Abdullaev // Clinical Hepatology. – 2007. – N 2. – P. 43–46).
2. Абрагамович М. О. Гепатопульмональный синдром : особенности патогенезу, диагностики, клинического течения и лечения / М. О. Абрагамович // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 5. – С. 10–13 (Abrahamovych M. Hepatopulmonary Syndrome: Features of the Pathogenesis, Diagnosis, Clinical Course and Treatment / M. Abrahamovych // Ukrainian Medical Almanac. – 2010. – Vol. 13, N 5. – P. 10–13).
3. Абрагамович М. О. Портопульмональная гипертензия : особенности патогенезу, диагностики, клинического течения и лечения / М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 4. – С. 15–19 (Abrahamovych M. Portopulmonary Hypertension: : Features of the Pathogenesis, Diagnosis, Clinical Course and Treatment / M. Abrahamovych, O. Abrahamovych // Ukrainian Medical Almanac. – 2010. – Vol. 13, N 4. – P. 15–19).
4. Бабак О. Я. Вазопульмональные осложнения цирроза печени: от теории к практике / О. Я. Бабак, К. А. Просолонко, Е. В. Колесникова // Український терапевтичний журнал. – 2009. – № 4. – С. 70–77 (Babak O. Vasopulmonary Complications of Liver Cirrhosis: from Theory to Practice / O. Babak, K. Prosolenko, E. Kolesnikov // Ukrainian Therapeutical Journal. – 2009. – N 4. – P. 70–77).
5. Батыралиев Т. А. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть VII. Эпидемиология, факторы риска и патогенез первичной (идиопатической) легочной артериальной гипертензии / Т. А. Батыралиев // Кардиология. – 2007. – № 2. – С. 44–56 (Batyraliev T. Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. Part VII. Epidemiology, Risk Factors and Pathogenesis of Primary (Idiopathic) Pulmonary Arterial Hypertension / T. Batyraliev // Cardiology. – 2007. – N 2. – P. 44–56).
6. Батыралиев Т. А. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть VI. Классификация и патоморфология первичной легочной артериальной гипертензии // Кардиология. – 2007. – № 1. – С. 75–81 (Batyraliev T. Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. Part VI. Classification and Pathomorphology of Primary Pulmonary Arterial Hypertension / T. Batyraliev // Cardiology. – 2007. – N 1. – P. 75–81).
7. Волошин О. І. Ураження серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки невірного походження / О. І. Волошин, В. П. Присяжнюк, П. В. Присяжнюк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 106–109 (Voloshyn O. Disorders of the Cardiovascular System in Patients with Liver Cirrhosis of Incorrect Origin / O. Voloshyn, V. Prisyazhnyuk, P. Prisyazhnyuk // Clinical and Experimental Pathology. – 2009. – Vol. 8, N 1. – P. 106–109).
8. Воробьева Е. Н. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях : факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е. Н. Воробьева // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2006. – № 3. – С. 78–84 (Vorobyeva E. Endothelial Dysfunction in Case of Cardiovascular Diseases : Risk, Factors, Diagnosis and Correction methods / E. Vorobyeva // Siberian Medical Journal (Tomsk). – 2006. – N 3. – P. 78–84).
9. Гарбузенко Д. В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 2. – С. 73–77 (Harbuzenko D. Multiorgan Hemodynamic Changes in Liver Cirrhosis / D. Harbuzenko // Therap. Arch. – 2007. – Vol. 79, N 2. – P. 73–77).
10. Гарбузенко Д. В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 5. – С. 23–28 (Harbuzenko D. Pathogenesis of Portal Hypertension in Case of Liver Cirrhosis / D. Harbuzenko // Rus. J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol. – 2002. – N 5. – P. 23–28).
11. Гарбузенко Д. В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени / Д. В. Гарбузенко // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 103–107 (Harbuzenko D. Portopulmonary Hypertension

- and Hepatopulmonary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis / D. V. Harbuzenko // *Pulmonology*. – 2006. – N 1. – P.103–107).
12. Гастроентерологія / за ред. Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. – К. : Друкар, 2007. – 720 с. (*Gastroenterology* / ed. N. Kharchenko, J. Babak. – K., 2007. – 720 p.).
  13. Гепатопульмональний синдром / С. В. Курсов, К. Г. Михневич, Н. В. Лизогуб, С. Н. Скороплет // *Медицина неотложных состояний*. – 2009. – Т. 5, № 24. – С. 75–82 (*Hepatopulmonary Syndrome* / S. Cursov, K. Mihnevych, N. Lizogub, S. Skoroplet // *Medical Emergency Conditions*. – 2009. – Vol. 5, N 24. – P. 75–82).
  14. Гепатопульмональний синдром: состояние проблемы / Л. Ю. Ильченко, И. Г. Федоров [и др.] // *Современные технологии в медицине*. – 2009. – № 1. – С. 84–88 (*Hepatopulmonary Syndrome: Status of the Problem* / L. Ilchenko, I. Fedorov [et al.] // *Sovrem. Technol. Med.* – 2009. – N 1. – P. 84–88).
  15. Григоренко Е. И. Гепатопульмональний синдром : современное состояние проблемы / Е. И. Григоренко // *Крымский терапевтический журнал*. – 2010. – № 1. – С. 15–18 (Hrihorenko E. *Hepatopulmonary Syndrome: Modern Status of the Problem* / E. Hrihorenko // *Crimean Therapeutic Journal*. – 2010. – N 1. – P. 15–18).
  16. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легеневих гіпертензій / Л. Ф. Конопльова, В. М. Коваленко, К. М. Амосова [та ін.] // *Український кардіологічний журнал*. – 2014. – № 3. – С. 3–40 (*Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Recommendations of the Working Group on Pulmonary Hypertension* / L. Konoplev, V. Kovalenko, K. Amosova [et al.] // *Ukr. Cardiol. J.* – 2014. – N 3. – P. 3–40).
  17. Ивашкин В. Т. Гепатопульмональний синдром / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская // *Трансплантология*. – 2009. – № 2. – С. 5–8 (Ivashkin V. T. *Hepatopulmonary Syndrome* / V. Ivashkin, M. Morozova, M. Maevskaya // *Transplantology*. – 2009. – N 2. – P. 5–8).
  18. Ивашкин В. Т. Гепатопульмональний синдром : диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2008. – № 2. – С. 12–17 (Ivashkin V. T. *Hepatopulmonary Syndrome: Diagnosis, Pathogenesis, Clinical Symptoms and Methods of Treatment* / V. Ivashkin, M. Morozova, M. Maevskaya // *Rus. J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproktol.* – 2008. – N 2. – P. 12–17).
  19. Криницька І. Я. Патогенетичні аспекти гепатопульмонального синдрому / І. Я. Криницька, І. М. Кліщ, М. І. Куліцька // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2011. – № 1. – С. 13–17 (Krynytska I. *Pathogenetic Aspects of Hepatopulmonary Syndrome* / I. Krynytska, I. Klishch, M. Kulitska // *Bulletin of the Problems of Biology and Medicine*. – 2011. – N 1. – P. 13–17).
  20. Криницька І. Я. Роль активних форм кисню у розвитку гепатопульмонального синдрому в експерименті / І. Я. Криницька // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2012. – № 1. – С. 72–76 (Krynytska I. *The role of Oxygen Reactive Forms in the Development of Hepatopulmonary Syndrome Experiment* / I. Krynytska // *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. – 2012. – N 1. – P. 72–76).
  21. Марущак М. І. Закономірності змін цитокинового статусу в бронхо-альвеолярному змиві щурів за умови гострого ураження легень / М. І. Марущак // *Шпитальна хірургія*. – 2012. – № 2. – С. 39–42 (Maruschak M. *Patterns of Cytokine Status Changes in Broncho-alveolar Washings of the Rats in Case of Acute Lung Injury* / M. Maruschak // *Hospital Surgery*. – 2012. – N 2. – P. 39–42).
  22. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в патологии / А. А. Иванов, О. П. Гладких, А. В. Кузнецова, Т. И. Данилова // *Молекулярная медицина*. – 2005. – № 2. – С. 16–21 (*Intercellular and Cell-matrix Interactions in Pathology* / A. Ivanov, O. Hladkyh, A. Kuznetsova, T. Danylova // *Molecular Medicine*. – 2005. – N 2. – P. 16–21).
  23. Нетяженко В. З. Стратифікація кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із захворюваннями гепатобілярної системи / В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська, С. Є. Мостовий // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : Медицина*. – 2005. – № 26. – С. 121–125 (Netyazhenko V. *Stratification of Cardiovascular Risk in Patients with the Diseases of the Hepatobiliary System* / V. Netyazhenko, T. Malchewska, S. Mostovoy // *Science. Bull. Uzhgorod University. Series : Medicine*. – 2005. – N 26. – P. 121–125).
  24. Попова Е. Н. Легочные гипертензии : клиническая диагностика и лечение / Е. Н. Попова, В. В. Фомин // *Лечащий врач*. – 2006. – № 6. – С. 17–21 (Popova E. *Pulmonary Hypertension : Clinical Diagnosis and Treatment* / E. Popova, V. Fomin // *Treat. Doctor*. – 2006. – N 6. – P. 17–21).
  25. Прибылов С. А. Дисфункция миокарда у больных циррозом печени : клиническое значение предшественника мозкового натрийуретического пептида / С. А. Прибылов // *Кардиология*. – 2006. – Т. 7. – С. 67–72 (Pribylov S. *Myocardial Dysfunction in Patients with Liver Cirrhosis: Clinical Significance of Brain Natriuretic Peptide Precursor* / S. Pribylov // *Cardiology*. – 2006. – Vol. 7. – P. 67–72).
  26. Прибылов С. А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / С. А. Прибылов // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 53 (Pribylov S. *Correction of Endothelial Dysfunction and Portal Hypertension by Beta-blockers and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Case of Liver Cirrhosis* / S. Pribylov // *Bull. New Medical Technologies*. – 2007. – Vol. 10, N 1. – P. 53 p.).
  27. Различные варианты поражения легких при циррозе печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. – 2010. – № 1. – С. 9–12 (Different Variants of Pulmonary Lesions in Case of Liver Cirrhosis / T. Kalacheva, G. Chernyavskaya, E. Beloborodova [et al.] // *Siberian Journal of Medicine*. – 2010. – N 1. – P. 9–12).
  28. Рубцова И. Е. Действие моноклональных антител к интерлейкину-10 на пролиферативный ответ Т-лимфоцитов зависит от уровня апоптоза в культурах мононуклеарных клеток пуповинной крови новорожденных / И. Е. Рубцова, И. Е. Лебедева // *Иммунология*. – 2004. – № 1. – С. 16–20 (Rubtsov I. *Action of Monoclonal Antibodies to IL-10 on the Proliferative Response of T-lymphocytes Depend on the Level of Apoptosis in Cultures of Cord Blood Mononuclear Cells of Newborns* / I. Rubtsova, I. Lebedeva // *Immunology*. – 2004. – N 1. – P. 16–20).
  29. Семен Х. О. Особливості діагностики легеневої артеріальної гіпертензії / Х. О. Семен // *Медицина транспорту України*. – 2015. – № 2. – С. 72–80 (Semen Kh. *Features of Pulmonary Hypertension* / Kh. Semen // *Transport Medicine of Ukraine*. – 2015. – N 2. – P. 72–80).

30. Шипулін В. П. Цирроз печінки : питання терапії / В. П. Шипулін // Лікарська справа = Врачебное дело. – 2007. – № 1–2. – С. 36–40 (Shipulina V. Cirrhosis: Questions of Therapy / V. Shipulina // Doctoring = Med. Business. – 2007. – N 1–2. – P. 36–40).
31. Шостак Н. А. Легочная гипертензия как междисциплинарная проблема / Н. А. Шостак // Врач. – 2007. – № 9. – С. 9–14 (Shostak N. Pulmonary Hypertension as an Interdisciplinary Problem / N. Shostak // Doctor. – 2007. – N 9. – P. 9–14).
32. Шульпекова Ю. О. Гепатопульмональный синдром : патологическая физиология, клиническое течение, диагностика и лечение / Ю. О. Шульпекова, И. А. Соколина // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2006. – № 4. – С. 16–21 (Shulpekova Y. Hepatopulmonary Syndrome: Pathological Physiology, Clinical Course, Diagnosis and Treatment / Y. Shulpekova, I. Sokolina // Clinical Prospects of Gastroenterology and Hepatology. – 2006. – N 4. – P. 16–21).
33. Abrams G. A. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sayivum* L. (garlic): a pilot trial / G. A. Abrams, M. B. Fallon // J. Clin. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 27. – P. 232–235.
34. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension / M. R. Fisher, P. R. Forfia, E. Chamara [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179. – P. 615–621.
35. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis / H. H. Davis, D. J. Schwartz, S. S. Lefrak [et al.] // Chest. – 1978. – Vol. 73. – P. 507–511.
36. Attenuation of Experimental Hepatopulmonary syndrome in endothelin B receptor-deficient rats / J. Zhang, Y. Ling, L. Tang [et al.] // J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2009. – Vol. 296, N 4. – P. 704–708.
37. Babbs E. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxemia / E. Babbs, T. W. Warnes, N. Y. Haboubi // Gut. – 1988. – Vol. 29. – P. 129–131.
38. Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P. J. Barnes, S. D. Shapiro, R. A. Pauwels // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 672–688.
39. Bosentan treatment of portopulmonary hypertension related to liver cirrhosis owing to hepatitis / C. W. Grander, P. Eller, R. Fuschelberger, H. Tilg // Eur. J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 36. – P. 67–70.
40. Boyer T. D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status / T. D. Boyer // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124, N 6. – P. 1700–1710.
41. Budhiraja R. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations / R. Budhiraja, P. M. Hassoun // Chest. – 2003. – Vol. 123. – P. 562–576.
42. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome / M. R. Arguedas, B. B. Drake, A. Kapoor, M. B. Fallon // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P. 328–333.
43. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates / B. J. Kim, S. C. Lee, S. W. Park [et al.] // Amer. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 4, N 94. P. 525–528.
44. Chua R. Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension / R. Chua, A. Keogh, M. Miyashita // Heart & Lung Transplant. – 2005. – Vol. 24. – P. 498–500.
45. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis patients / A. Alizadeh, S. R. Fatemi, V. Mirzaee [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 1954–1956.
46. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension / S. M. Kawut, M. J. Krowka, J. F. Trotter [et al.] // Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – P. 196–203.
47. Combined liver and heartlung transplantation in liver transplant candidates with refractory portopulmonary hypertension / J. Pirenne, G. Verleden, F. Nevens [et al.] // Transplant. – 2002. – Vol. 73. – P. 140–142.
48. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension / M. M. Hoeper, H. J. Bogaard, R. Condliffe [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 42–50.
49. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study / I. O. Colle, R. Moreau, E. Godinho [et al.] // Hepatol. – 2003. – Vol. 37, N 2. – P. 401–409.
50. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome / G. A. Abrams, C. C. Jaffe, P. B. Hoffer [et al.] // Gastroenterol. – 1995. – Vol. 109. – P. 1283–1288.
51. Dinh-Xuan A. T. The Hepatopulmonary syndrome : No way out? / A. T. Dinh-Xuan, R. Nacije // Europ. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 661–662.
52. Dopplerechocardiographic index for assessment of global right ventricular function / C. Tei, K. S. Dujardin, D. O. Hodge [et al.] // J. Amer. Soc. Echocardiography. – 1996. – Vol. 9. – P. 838–847.
53. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension / R. J. Raymond, A. L. Hinderliter, P. W. Willis [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 1214–1219.
54. Edwards B. S. Coexistent pulmonary and portal hypertension : morphologic and clinical features / B. S. Edwards, E. K. Weir, W. D. Edwards // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1987. – Vol. 10. – P. 1233–1238.
55. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled NG-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome / L. Brussino, C. Bucca, M. Morello [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 43–44.
56. Endothelin-receptor antagonist treatment of portopulmonary hypertension / L. Hinterhuber, I. W. Graziadei, C. M. Kahler [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 2. – P. 1039–1042.
57. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome / H. Y. Zhang, D. W. Han, X. C. Wang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2005. – N 11. – P. 567–572.
58. Fallon M. B. Methylene blue and cirrhosis : pathophysiologic insights, therapeutic dilemmas / M. B. Fallon // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 133. – P. 738–740.
59. Fallon Michael B. MD Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease / Michael B. Fallon // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39. – P. 138–142.
60. Flückiger M. Vorkommen von trommelschlagelförmigen Finger und Phalangen ohne chronische Veränderungen an der Lungen oder am Herzen / M. Flückiger // Wien Med. Wochenschr. – 1884. – Bd. 34. – P. 1457.
61. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients / M. Castro, M. J. Krowka, D. R. Schroeder [et al.] // Mayo Clinic Proc. – 1996. – Vol. 71. – P. 543–551.
62. Gaines D. I. Hepatopulmonary syndrome / D. I. Gaines, M. B. Fallon // Liver Internat. – 2004. – Vol. 24. – P. 397–401.

63. Garcia-Tsao G. Portal hypertension / G. Garcia-Tsao // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 21. – P. 313–322.
64. Genetic risk fact for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease // K. E. Roberts, M. B. Fallon, M. J. Krowka [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 179. – P. 835–842.
65. Golbin J. M. Portopulmonary hypertension / J. M. Golbin, M. J. Krowka // *Clin. Chest Med*. – 2007. – Vol. 28, N 1. – P. 203–218.
66. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for tye Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ESC), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galie, M. M. Hoeper, M. Humbert [et al.] // *Europ. Heart J*. – 2009. – Vol. 20. – P. 2493–2537.
67. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension : a report of the multicenter liver transplant database / M. J. Krowka, M. S. Mandell, M. A. Ramsay [et al.] // *Liver Transpl*. – 2004. – Vol. 10. – P. 174–182.
68. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiography examination / A. Karabulut, K. Iltumur, K. Yalcin [et al.] // *Echocardiography*. – 2006. – Vol. 23. – P. 271–278.
69. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease : role of pulse oximetry / P. Deibert, H. P. Allgaier, S. Loesch [et al.] // *BMC Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 6. – P. 15.
70. Hepatopulmonary syndrome : prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences / P. Schenk, V. Fuhrmann, C. Madl [et al.] // *Gut*. – 2002. – Vol. 6, N 51. – P. 853–859.
71. Hoeper M. M. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome / M. M. Hoeper, M. J. Krowka, C. P. Strassburg // *Lancet*. – 2004. – Vol. 1, N 363. – P. 1461–1468.
72. Hopkins W. E. Frequency and significance of intrapulmonary right to left shunting in end stage hepatic disease / W. E. Hopkins, A. D. Waggoner, B. Barzilai // *Amer. J. Cardiol*. – 1992. – Vol. 70. – P. 516–519.
73. Hypoxemia of cirrhosis : detection of abnormal small pulmonary vascular by a quantitative radionuclide method / J. D. Wolfe, D. P. Tashkin, F. E. Holly [et al.] // *Amer. J. Med*. – Vol. 63. – P. 746–754.
74. Impaired responsiveness to angiotensin II in experi- mental cirrhosis : role of nitric oxide / A. Castro, W. Jimenez, Claria [et al.] // *J. Hepatol*. – 1993. – Vol. 18. – P. 367–369.
75. Inhibition of K (Ca) channels restores blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats with cirrhosis / E. P. Carter, K. Sato, Y. Morio, I. F. Mc Murtry // *Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. – 2000. – Vol. 279. – P. 903–910.
76. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Ai-Rong Su [et al.] // *World J. Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 13, N 47. – P. 6385–6395.
77. Is hypoxemia in cirrhotic patients due to functional "hepatopulmonary syndrome" / L. S. Ericksson, C. Soderman, J. Wahren [et al.] // *J. Hepatol*. – 1988. – Vol. 1 (S. 1). – P. 12.
78. Iwakiri Y. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases from the patient to the molecule / Y. Iwakiri, R. G. Groszmann // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43. – P. 121–131.
79. Kuntzen C. Use of a mixed receptor antagonist in portopulmonary hypertension : a safe and effective therapy ? / C. Kuntzen, V. Guelberg, A. L. Gerbes // *Gastroenterol*. – 2005. – Vol. 128. – P. 164–168.
80. Lange P. A. The hepatopulmonary syndrome / P. A. Lange, J. K. Stoller // *Ann. Intern. Med*. – 1995. – Vol. 122. – P. 521–529.
81. Lima B. Hepatopulmonary syndrome : pathogenesis, diagnosis and treatment / B. Lima, A. Maetinelli, A. V. Franca // *Arq. Gastroenterol*. – 2004. – Vol. 41, N 4. – P. 250–258.
82. Methylene blue administration in septic shock : a clinical trial / J. C. Preiser, P. Lejeune, A. Roman [et al.] // *Crit. Care Med*. – 1995. – Vol. 23. – P. 259–264.
83. Methylene blue improves the hepatopulmonaiy syndrome / P. Schenk, C. Madl, S. Rezaie-Majd [et al.] // *Ann. Intern. Med*. – 2000. – Vol. 133. – P. 701–706.
84. Moreau R. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis : type 1 HRS and beyond / R. Moreau, D. Lebrec // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43, N 2. – P. 385–394.
85. Murray K. F. AASLD practice guidelines : evaluation of patients for liver transplantation / K. F. Murray, R. L. Carithers // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 47. – P. 1407–1432.
86. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension / R. Naeije // *Swiss. Med. Wkly*. – 2003. – Vol. 133, N 11–12. – P. 163–169.
87. Naeije R. The hepatopulmonary syndrome: no way out? / R. Naeije, A. T. Dinh-Huan // *Europ. Respir. J*. – 2005. – Vol. 25. – P. 212.
88. Noninvasive algorithm to exclude precapillary pulmonary hypertension / D. Bonderman, P. Wexberg, A. M. Martischning [et al.] // *Europ. Respir. J*. – 2011. – Vol. 37. – P. 1096–1103.
89. Oxygenation improvement with almitrine bismesylate in the hepatopulmonary syndrome / F. Milhe, M. Reynaud-Gaubert, A. Magnan [et al.] // *Respir. Med. Extra*. – 2006. – Vol. 2. – P. 81–86.
90. Pathophysiological aspects of pulmonary complications of cirrhosis / S. Moller, A. Krag, J. H. Henriksen, F. Bendtsen // *Scand. J. Gastroenterol*. – 2007. – N 42. – C. 419–427.
91. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites / F. S. Benjaminov, M. Prentice, K. W. Sniderman [et al.] // *Gut*. – 2003. – Vol. 52, N 9. – P. 1355–1362.
92. Portopulmonary hypertension : state of the art / M. P. Aguilar, M. J. Zucherman, J. B. Figueroa-Casas, M. J. Krowka // *Ann. Hepatology*. – 2008. – Vol 4, N 7. – P. 321–330.
93. Portopulmonary hypertension : survival and prognostic factors / J. Le Pavec, R. Souza, P. Herve [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2008. – Vol. 178, N 6. – P. 637–643.
94. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of the right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary hypertension / C. Klersy, G. Magrini [et al.] // *Int. J. Cardiol*. – 2010. – Vol. 140. – P. 1906–1912.
95. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis / P. Schenk, M. Schoniger-Hekele, V. Fuhrmann [et al.] // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125, N 4. – P. 1042–1052.
96. Prolonged QRS Duration Predicts Adverse Outcome : A New Predictor of Adverse Outcome in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension / P. Y. Sun, X. Jiang, M. Gomborg-Maitland [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141. – P. 374–380.

97. Pulmonary arterial hypertension in France : results from a National registry / M. Humbert, O. Sitbon, A. Chaouat [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173, N 9. – P. 1023–1030.
98. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis / G. Teuber, C. Teupe, C. F. Dietrich [et al.] // *Europ. J. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 13. – P. 311–318.
99. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation / M. J. Krowka, D. J. Plevak, J. Y. Findlay [et al.] // *Liver Transpl.* – 2000. – Vol. 6. – P. 443–450.
100. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis / P. Herve, Le. Pavec, B. Sztrymf [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 1, N 21. – P. 141–59.
101. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD) / R. Rodriguez-Roisin, M. J. Krowka, P. Herve, M. B. Fallon // *Europ. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24. – P. 861–880.
102. Rabiller A. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome / A. Rabiller, H. Nunes, D. Lebrec // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 514–517.
103. Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis / M. Ramsay // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 23, N 2. – P. 145–150.
104. Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome – a liver induced lung vascular disorder / R. Rodriguez-Roisin, M. J. Krowka // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, N 22. – P. 2378–2387.
105. Schenk P. Hepatopulmonary syndrome : prevalence and predictive value of various out offs for arterial oxygenation and their clinical consequences / P. Schenk, V. Fuhrmann, C. Madl // *Gut.* – 2002. – Vol. 51. – P. 853–859.
106. Schenk P. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis / P. Schenk, M. Schoninger-Hekele, V. Fuhrmann // *Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 125. – P. 1042–1052.
107. Sigel C. S. Postpartum sudden death from pulmonary hypertension in the setting of portal hypertension / C. S. Sigel, T. C. Harper, L. B. Thorne // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 110, N 2. – P. 501–503.
108. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension / F. Reichenberger, R. Voswinkel, E. Steveling [et al.] // *Pediatric Transplantation.* – 2008. – Vol. 12, N 3. – P. 353–357.
109. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups / K. L. Swanson, R. H. Wiesner, S. L. Nyberg [et al.] // *Amer. J. Transpl.* – 2008. – Vol. 8. – P. 1–9.
110. The role of cytokines in the development of the pneumonia after aortocoronary bypass at patients with ischemic heart disease / E. V. Markelova, E. P. Turmova, A. A. Silaev [et al.] // *Pacific Med. J.* – 2006. – N 2. – P. 35–37.
111. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension / P. R. Forfia, M. R. Fisher, S. C. Mathai [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 1034–1041.
112. Tsugawa K. Role of nitric oxide and endothelin-1 in a portal hypertensive rat model / K. Tsugawa, M. Hashizume, S. Migou // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1097–1105.
113. Update treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension / N. Galie, P. Corris, A. Frost [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 60–72.
114. Updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau, M. A. Gatzoulis, I. Adatia [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 34–42.
115. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multi-detector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension / N. Tunariu, S. J. Gibbs, Z. Win [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 48. – P. 680–684.
116. Wang J. Effects of tumor necrosis factor, endothelin and nitric oxide on hyperdynamic circulation of rats with acute and chronic portal hypertension / J. Wang, G. Gao, R. Gao // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10, N 5. – P. 689–693.
117. Zamirian M. Left atrial volume : a novel predictor of hepatopulmonary syndrome / M. Zamirian, A. Aslani, S. Shahrzad // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1392–1396.
118. Zhang J. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome / J. Zhang, Y. Ling, L. Tang // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 949–955.
119. Zhang Zhao-Jie. Progress in investigating the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome / Zhao-Jie Zhang, Chang-Qing Yang // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2010. – Vol. 9, N 4. – P. 355–360.

Стаття надійшла до редакції журналу 28 січня 2016 р.

## Сучасний погляд на проблему ураження органів дихання у хворих на цироз печінки: огляд літератури; опис клінічного випадку

М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко

Аналіз сучасної літератури свідчить, що цироз печінки – одне з найпоширеніших захворювань гепато-біліарної системи, а підвищення портального тиску є сигналом, який запускає молекулярні механізми виникнення патологічної гемодинаміки та порушення регуляції легеневого кровоплину, чому сприяє також і змінена чутливість гладеньком'язових клітин судин до ендотеліальних та екзогенних вазоактивних впливів. Такими синхронними вазопульмональними ускладненнями цирозу печінки вважають портопульмональну гіпертензію та гепатопульмональний синдром, які мають різні патофізіологічні механізми виникнення, клінічні ознаки, особливості діагностики та відповідно лікування.

Синтропічні ураження дихальної системи у таких хворих у багатьох випадках зумовлюють важкість їхнього загального стану, призводять до значного зниження якості життя, стійкої втрати працездатності, мають визначальне прогностичне значення на перед-, інтра-, та післяопераційних етапах печінкової трансплантації, є основною причиною смерті. Водночас клінічні ознаки уражень дихальної системи бідні й неспецифічні, додаткові лабораторні та інструментальні дослідження, які дали б змогу їх запідозрити, на практиці використовуються вкрай рідко, а під час призначення лікування таким хворим практично не беруться до уваги рівень оксигенації крові та ступінь гіпоксемії.

**Ключові слова:** портопупльмональна гіпертензія, гепатопупльмональний синдром, цироз печінки, альвеолно-артеріальний градієнт, трансплантація печінки, вазоактивні речовини.

## The Modern View on the Problem of Respiratory Lesions in Patients with Liver Cirrhosis: Review of the Literature; Clinical Case Description

M. Abrahamovych, S. Tolopko

The problem of liver disease is one of the most popular in modern gastroenterology, and liver cirrhosis (LC) is the main reason of hepatargy and hepatodepression. The imbalance of vasoactive substances on the one hand, and diffuse fibrosis with formed regeneration nodes on the other, lead to the increased portal vascular resistance and portal hypertension (PH) with the following disorders of systemic hemodynamics and circulation of almost all organs, including the lungs, resulting in hepatopulmonary syndrome (HPS) and portopulmonary hypertension (PPH).

According to the classification, adopted in 2003 at the III International Conference in Vienna on the problems of primary pulmonary hypertension, PPH is defined as one of the forms of pulmonary hypertension, associated with PH, which is characterized by the increased pressure in the pulmonary artery more than 25.0 mm Hg resting and above 30.0 mm Hg – during physical activity, and increased pulmonary vascular resistance  $\geq 120.0$  dyn/sec/cm<sup>5</sup>. Although the incidence of PPH is low, reported in various sources from 2.0 to 8.5 % in patients with PH, timely diagnosis of said condition and its correction is an actual problem of modern medicine, because of the extremely poor prognosis of the disease, when liver transplant is the only effective treatment, because of the absence of proven positive effects of pharmacological treatment.

To assess the different pathophysiological aspects of PPH it is important to combine the results of computer angiography of the lungs, magnetic resonance examination of the heart, echocardiography, ventilation-perfusion lung scanning, but the confirmation of the diagnosis is the method of right-heart catheterization with the measurement of pulmonary arterial pressure, cardiac output and pulmonary vascular resistance, that still remains the "gold diagnostic standard".

HPS is an arterial oxygenation defect caused by the dilatation of intrapulmonary vessels or the occurrence of arteriovenous shunts, characterized by the reduction of oxygen partial pressure  $< 70.0$  mm Hg and increased alveolar-arterial gradient  $> 20.0$  mm Hg. It is believed, that the main role plays pulmonary hyperproduction of nitric oxide (NO) and carbon monoxide and, oddly enough, the E-1 by the increasing of the activity of NO-synthase, and thus NO production, as a result of the effect on EB-receptors. No less important are cytokines, such as the increase of TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  synthesis and IL-10 decrease as a result of intestinal endotoxemia. There is a hypothesis of so-called alveolar-capillary oxygen imbalance, whereby inadequate hemoglobin oxygen saturation leads to systemic hypoxemia.

Diagnosis of the HPS is based on complaints, physical examination results, pulse oximetry, the study of blood gases, lung CT, contrast transthoracic echocardiography, perfusion lung scans, using albumin, radiolabeled with <sup>99</sup>Tc. As for treatment, the most successful method is also a liver transplant, although some recommend medications. It is known, that methylene blue – guanylate cyclase and oxide synthase inhibitor – promotes rapid improvement of the patients after intravenous administration. You can also apply the common antidepressant from a group of selective serotonin reuptake inhibitors – paroxetine and also indomethacin, octreotide, which are potent inhibitors of NO synthesis, but their effectiveness is not yet proven. In the pilot study was noted the possibility of correction of pulmonary gas exchange by pentoxifylline, which is a blocker of TNF $\alpha$ . There have been attempts to use iloprost – selective vasodilator, that reduces pulmonary bypass and increases erythrocytes transit time in lungs.

Although at present there are no standard pharmacological treatment for patients with HPS and PPH, such patients require special attention, constant monitoring and prolonged oxygen therapy. Prognosis in such patients is poor, there is a high mortality, requiring their early diagnosis.

**Keywords:** portopulmonary hypertension, hepatopulmonary syndrome, liver cirrhosis, alveolar-arterial gradient, liver transplantation, vasoactive substances.