

# **Хепатопулмонарен синдром и портопулмонална хипертония**

Военно Медицинска Академия  
Клиника по Гастроентерология и Хепатология  
К.Кацаров

# Определение

- **Хепатопулмонарният синдром (ХПС)** се характеризира с триадата:
  - чернодробно заболяване
  - нарушена сатурация
  - интрапулмонална васкуларна дилатация (белодробни прекапилярни и капилярни съдове)
- **Портопулмоналната хипертония (ППХ)** се характеризира като белодробна артериална асоциирана с портална хипертония в резултат на хронично чернодробно заболяване и патологични промени в белодробните съдове – начална вазодилатация – ендотелиална/гладко мускулна пролиферация, интимална фиброза, *in situ* тромбози.

Според класификацията на СЗО ППХ спада към клас 1  
ПХ се приема при  $MPAP > 25 \text{ mmHg}$  при покой и  
 $PCWP < 15 \text{ mmHg}$

# Честота и причини

ХПС - Варира между 4% и 47% при пациентите с хронично чернодробно заболяване и портална хипертония. Наблюдаван е и при остри чернодробни заболявания (исхемичен хепатит). Няма сигурни предиктори (т.е. тип, тежест на чернодробното заболяване или промени в биохимичните параметри) за развитието на ХПС.

ППХ - Варира между 3,5% и 16,1%

Начални съобщения (аутопсии) – 0,73% при пациенти с ЧЦ.

1991 г. – 2003 г. – 2% (ПХ) - 6% в лист на чакащи ЧТ

1996 г. – рефрактерен асцит – 16% - 20%.. .

McDonnell et al. Am Rev Res Dis 1983;127:437-441

Hadengue A et al. Gastroenterology 1991;100:520-528

Donovan CL et al. Transplantation 1996;61:1180-1188

Castro M. et al. Mayo Clinic Proc. 1996;71:543-551.

# ХПС – ППХ Прогноза

## ХПС

Средната преживяемост след клинична изява на ХПС е 24 м, пет годишна преживяемост - 23%; пациентите с декомпенсирана чернодробна цироза без ХПС – съответно 87 м. средна и 63% пет годишна преживяемост.

Rodriguez-Roisin R et al. N Eng J Med 2008;358:2378

## ППХ

Пет годишната преживяемост е 14%, с медикаментозна терапия достига до 45%.

Le Pavec J et al. Am J Resp Crit Care 2008;178:637-643.

# ХПС – ППХ

## Етиология

**ХПС** е усложнение на чернодробните заболявания.

Най-често е съчетан с клинично изявена портална хипертония (без и със цироза). Наблюдава се и при остри чернодробни заболявания (исхемичен хепатит).

Не е установена корелация между ХПС, типа и тежестта на чернодробното заболяване, както и в промяната на биохимичните показатели.

**ППХ** е пряко свързана с наличието на портална хипертония.

Клиничните състояния свързани с развитието на ПХ при които е наблюдавана ППХ са: чернодробна цироза, портална тромбоза, конгенитални нарушения в порталната циркулация.

# ХПС – ППХ

## Клинична картина

- ХПС

- клинична картина на хронично чернодробно заболяване (водеща в 80% от случаите)

- съдови звезди

- хипердинамична циркулация – увеличен минутен обем в покой ( $> 7 \text{ L/min}$ ), системна и белодробна вазодилатация.

- диспнея (водеща в 20 %), платипнея

- хипоксемия и ортодеоксия

- ППХ

- асимптоматични – 60%

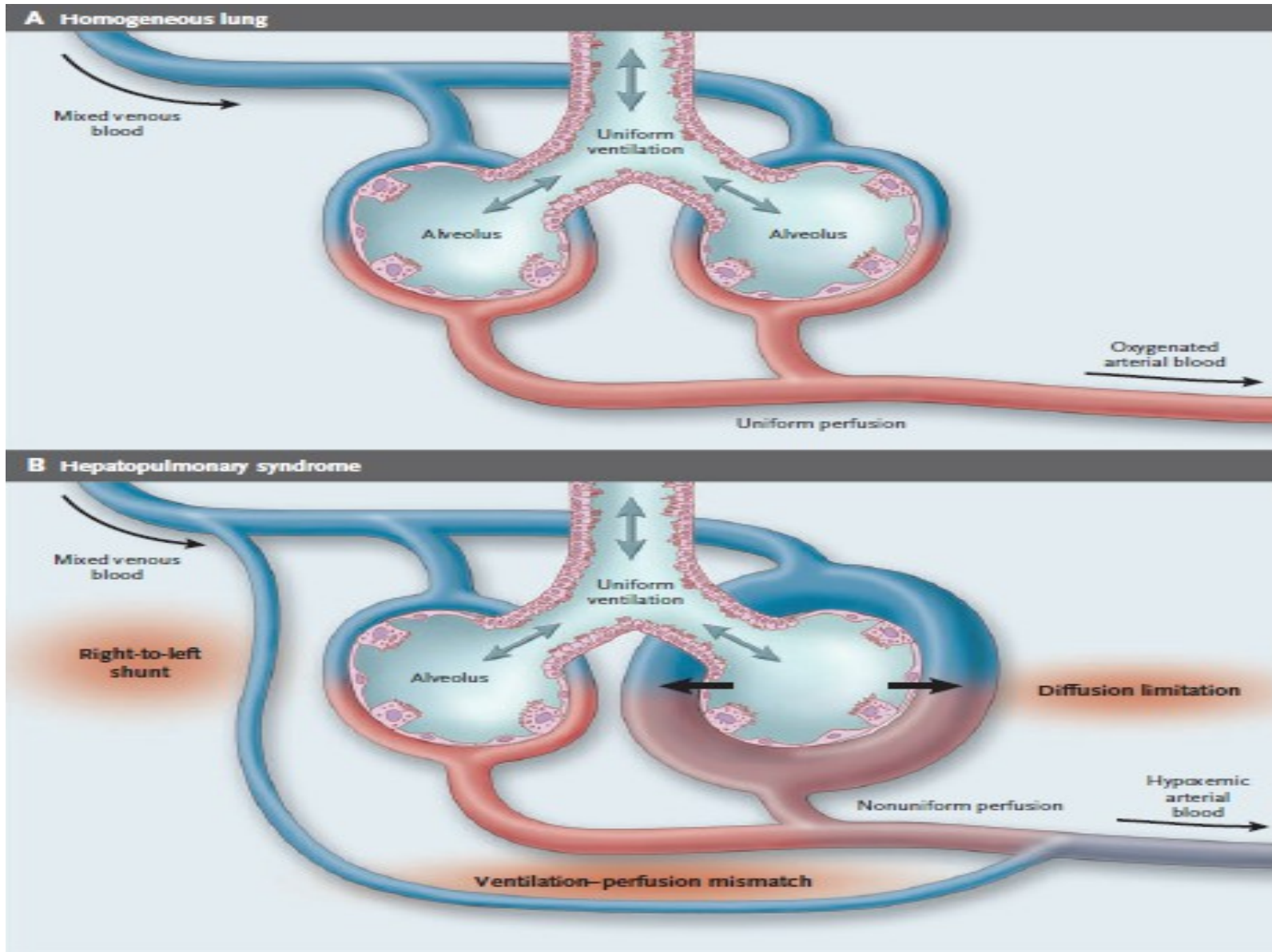
- лесна умора, синкопи, болки в гърдите и внезапна смърт.

- изразена диспнея

# ХПС - Хипоксемия

- Хипоксемията е основен, но неспецифичен симптом, при пациенти с чернодробно заболяване.
- Тежката хипоксемия ( $P_{aO_2} < 60 \text{ mmHg}$ ) при отсъствие на съпътстващи кардиопулмонални заболявания е специфична за ХПС.
- Свързана е IPVD – увеличаване на броя и дилатация (15 – 160  $\mu\text{m}$ ) на белодробните прекапилярни и капилярни съдове.
  - нарушен перфузионно/вентилационен механизъм в резултат на повишен кръвен ток през IPVD, съчетан с нарушена алвеоларна вентилация
  - при тежката хипоксемия се наблюдава дифузна IPVD с нарушена хипоксична вазоконстрикция – дясно/ляв шънт – повишена перфузия на лошо вентилирани алвеоли.

# ΧΠΣ - IPVD





# ХПС - IPVD

Причини :

- нарушена депурираща функция на черния дроб
  - циркулиращи вазодилататори
  - инхибиране на циркулиращи вазоконстриктори
  - продуциране на вазодилататори от увредения черен дроб
- NO – интестинална ендотоксемия
  - повишена активност на endothelial nitric oxide synthase (eNOS) в интралобуларните белодробни артерии
  - свръхекспресия на pulmonary endothelial endothelin B (ETB) receptor и повишено ниво на endothelin-1
  - NO медирана нарушена phenylephrin индуцирана вазоконстрикция

# IPVD - Медиатори

## Proposed mediators of the hepatopulmonary syndrome

### **Vasodilators**

- Vasodilator prostaglandins
- Prostacyclin
- PGE1
- PGI2
- Vasoactive intestinal peptide (VIP)
- Calcitonin
- Glucagon
- Substance P
- Nitric oxide
- Atrial natriuretic factor
- Platelet activating factor
- Ferritin
- Estrogens

### **Vasoconstrictors**

- Tyrosine
- Serotonin

# ХПС - Диагноза

Диагностична триада:

- Чернодробно заболяване
- Нарушена оксигенация
  - повишен А-а градиент ( $>15$  mm Hg, при атмосферен въздух)
  - намалено  $P_{aO_2} < 80$  mm HG
- IPVD
  - контрастна ехография – дясно-ляв шънт
  - Tc маркиран албумин
  - пулмонална ангиография
  - неспецифични тестове – КТ, функционални дихателни тестове

# ХПС - Степени

- Лек
    - А-а O<sub>2</sub> градиент  $\geq 15$  mmHg; PaO<sub>2</sub>  $\geq 80$  mmHg\*
  - Умерен
    - А-а O<sub>2</sub> градиент  $\geq 15$  mmHg; PaO<sub>2</sub>  $< 80 - \geq 60$  mmHg\*
  - Изразен
    - А-а O<sub>2</sub> градиент  $\geq 15$  mmHg; PaO<sub>2</sub>  $< 60 - \geq 50$  mmHg\*
  - Тежък
    - А-а O<sub>2</sub> градиент  $\geq 15$  mmHg; PaO<sub>2</sub>  $< 50$  mmHg\*;  $< 300$  mmHg\*\*
- \* Атмосферен въздух
- \*\* 100% O<sub>2</sub>

# ХПС - Лечение

- Медикаментозно – O<sub>2</sub> инхалация

<b>Categories of treatment of the hepatopulmonary syndrome</b>	
<b>Treatment</b>	<b>Efficacy for improving gas exchange in the hepatopulmonary syndrome</b>
<b>Physically occlude IPVDs</b>	
Spring coil embolization	Modest if technically possible
<b>Oppose circulating vasodilators</b>	
Octreotide (somatostatin analog)	Variable
Nitric oxide synthase inhibitors	Variable
Indomethacin	Poor
<b>Improve V/Q matching</b>	
Almitrine bismesylate	Slight
<b>Treat underlying liver disease</b>	
Chemotherapy and corticosteroids	Helpful in one patient
Liver transplantation	Moderately good but variable response
<b>Other (miscellaneous)</b>	
Methylene blue	Helpful in one patient
Allium sativum (garlic)	Variable
Propranolol	None
Plasma exchange	None
Sympathomimetics	None

*Adapted from Lange, PA, Stoller, JK, Ann Intern Med 1995; 122:521.*

# ХПС - Лечение

Чернодробна трансплантация :

- по-рисков след оперативен период ( $PaO_2 < 50 \text{ mm Hg}$ )
- пациента трябва да е “сух” (диуретици, v/v хемофилтрация)
- за критични се считат първите 10 с.о. седмици
- периода за подобряване на показателите (A-a  $O_2$  градиент и  $PaO_2$ ) варира от седмица до 2-14 м след трансплантацията
- без ЧТ, при пациенти с ХПС 5 г. смъртност е 77%, спрямо 24% пациенти с ХПС преживели ЧТ.
- пет годишната преживяемост при трансплантираните с ХПС е 76%, спрямо 78% при пациентите без ХПС.

Swanson RL et all. Hepatology 2005;41:1122

Arguedas MR et all. Hepatology 2003;37:192

Al-Hussaini A et all. Pediatr Transplant 2010;14:276

# ППХ - Класификация

---

## **Group 1: Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)**

- 1.1 Idiopathic
- 1.2 Heritable (BMP2, ALK1, endoglin, unknown)
- 1.3 Drugs and toxins induced
- 1.4 Associated with (APAH): connective tissue diseases, HIV infection, Portal Hypertension, Congenital heart disease, Schistosomiasis, Chronic haemolytic anemia
- 1.5 Persistent pulmonary hypertension of the newborn

## **Group 1': Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomas**

## **Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease**

- 2.1 Systolic dysfunction
- 2.2 Diastolic dysfunction
- 2.3 Valvular disease

## **Group 3: Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxaemia**

- 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
- 3.2 Interstitial lung disease
- 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
- 3.4 Sleep disordered breathing
- 3.5 Alveolar hypoventilation disorders
- 3.6 Chronic exposure to high altitude
- 3.7 Developmental abnormalities

## **Group 4: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension**

## **Group 5: Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms**

- 5.1 Hematological disorders: myeloproliferative disorders, splenectomy
- 5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
- 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
- 5.4 Others: tumoural obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis

# ППХ

- ППХ – белодробна хипертония при пациенти с портална хипертония.
- Диагностични критерии за ППХ
  - портална хипертония
  - ЕхоКГ – пансистолична трикуспидална регургитация, ДСН
  - Дясна сърдечна катетеризация
    - MPAP > 25 mmHg\*
    - PVR > 240 dynes.sec.cm-5\*\*
    - TPG > 12 mm Hg\*\*\*

\* MPAP - mean pulmonary artery pressure

\*\* PVR (pulmonary vascular resistance)

\*\*\* TPG (transpulmonary gradient)



# ППХ – Претрансплантационна оценка

- Често ППХ се пропуска - липса на специфични симптоми
  - в до 65% от случаите се установява по време на ЧТ
- Неразличима от първичната ПХ
- Диференциална диагноза :
  - клапни пороци
  - белодробна емболия
  - колагенози
  - HIV
  - ШИСТОСТОМИАЗА

Mandel MS et al. Liver Transplant Surg 1996;2:320-326.

Krowka MJ et al. Hepatology 1997;25:1282-1284.

# ППХ – Претрансплантационна оценка

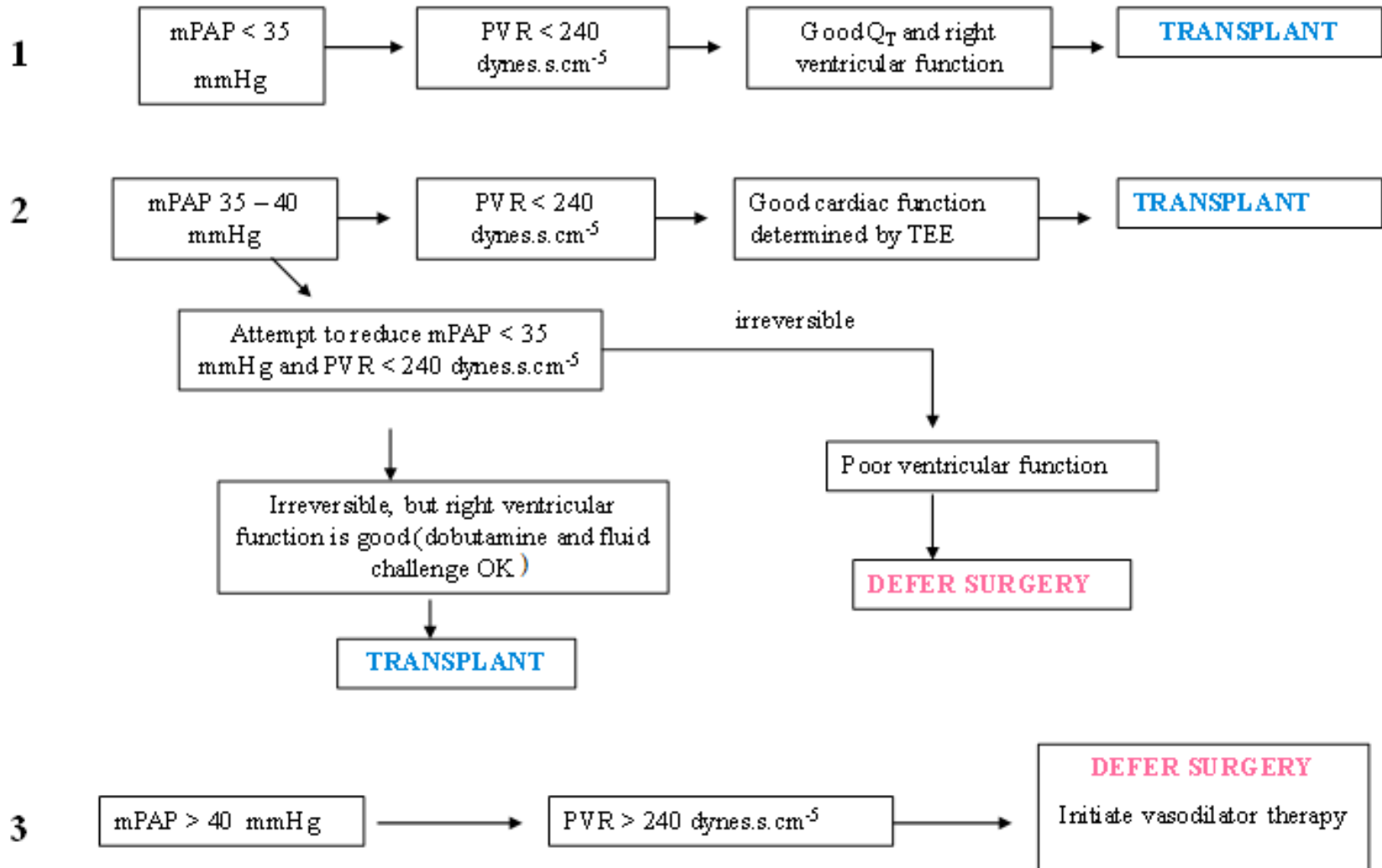
- Няма връзка между тежестта на чернодробното заболяване / порталната хипертония и ППХ
  - CP A – 51%, CP B – 38%, CP C – 11%
  - повишен риск за ППХ – жени и автоимунни чернодробни заболявания
  - понижен риск за ППХ – пациенти HCV цирози
- Показани за ЧТ (нисък риск) – MPAP < 35 mm Hg
- Повишен риск от периперативна смъртност:
  - умерена ППХ - MPAP - 35 – 50 mm Hg
  - изразена ППХ - MPAP > 50 mm Hg
- Вазодилатативни тестове с i.v. epoprostanol, i.v.adenosine, NO.
- При наличие на тези критерии задължително предоперативно лечение

Le Pavec J et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:637-643.

Castano G. et al. Hepatology 2008;48:2090.

Kawut SM et al. Hepatology 2008;48:196-203

# ППХ – Предтрансплантационна оценка



# ППХ – Предоперативна подготовка

## Фармакотерапия

- Търсен ефект от фармакотерапията – МРАР < 35 mm Hg; PVR < 400 dynes.sec.cm<sup>-5</sup>.
- i.v. продължителна инфузия еропростанол (prostacyclin) – “златен” стандарт (вазодилатативен, антагрегантен, инотропен ефект)
  - странични ефекти – главоболие, диария, гадене, хипотония
  - при продължително лечение – влошаване на чернодробното заболяване (до 60% та това лечение загиват в лист чакащи)
- Bosentan p.o. (endotelin-1 блокер)
- Селективни endotelin-A блокери – sitaxsentan, ambrisentan
- NO инхалации
- Не се препоръчва употребата на b-блокери и Ca антагонисти

Krowka MJ et al. Hepatology 1999; 30: 641-648.

Tan H Liver Transpl 2001;7: 745-749.

Olschewski H et al. N Engl Med J 2002;34:322-329

Barst RJ et al. Chest 2002;121:1860-1868

Provencher S et al. Gastroenterology 2006;130:120-126

Ota K et al. J Gastroenterol Hepatol 1995;10:198-204

# ППХ – Предоперативна подготовка

- TIPS – избягва се при пациенти с ППХ – увеличава се преднатоварването и се увеличава МРАР.
- Значими ПСШ (над 10 мм) – не са показани “миниинвазивни” оклузионни методи.

# ППХ – Роля на предоперативната подготовка

- 5 г. преживяемост при пациенти с ППХ без терапия и ЧТ – 14%.
- 5 г. преживяемост при пациенти с терапия без ЧТ – 45%.
- 5 г. преживяемост при пациенти без терапия с ЧТ – 25%.
- 5 г. преживяемост при пациенти с терапия и ЧТ – 67%.
- MELD допълнителни точки
- Успешна ЧТ при лека степен ППХ (MPAP < 35 mm Hg)
- При изрзена ППХ - 40 % периперативна смъртност при MPAP > 35 mm Hg
- Смъртността в групата на ППХ не корелира с тежестта на чернодробното заболяване.

Le Pavec J et al. Am J Respir Crit care Med. 2008;178:637-643.

Kawut SM et al. Hepatology 2008;48:196-203.

Krowka MJ et al. Liver Transpl 2006;12:S114-S116

Sussman N et al. Am J transpl 2006;6:2177-2182

# ППХ – Роля на предоперативната подготовка

- Конбинирана сърдечна, белодробна и чернодробна трансплантация (CHLLT)
- Конбинирана белодробна и чернодробна трансплантация (CLLT)

13 пациента с CLLT (5 с ППХ) преживяемостта е:

- 1 г. – 69%
- 3 г. – 62%
- 5 г. – 49%.

Scouras NE et al. Liver Transpl 2011;17:137-143

Grannas G et al. Transplantation 2008;85:524-531

Pirenne J et al. Transplantation 2002;73:140-142.

# ППХ – Следоперативни грижи

- Корекция на водно-солевия баланс – пациента трябва да е “сух” колкото е възможно. Превенция на :
  - деснокамерна недостатъчност (рисков фактор N 1 в след оперативния период)
  - обемното натоварване
  - конгестията на графта
- След оперативния подход е строго индивидуален.
- Възможни са всички сценарии:
  - интраоперативна, ранна и късна след оперативна смърт
  - непроменени показатели на белодробната хемодинамика
  - подобряване на показателите
  - ново появила се ППХ
  - спаднето на MPAР < 35 mm Hg е добър, но недостатъчен критерии за добра прогноза.



# ХПС vs ППХ

	ХПС	ППХ
Патология	Прекапиллярна/капиллярна вазодилатация (тип I) Директни а/в комуникации	Вазоконстрикция, артериопатия (хипертрофия и фиброза на интимата)
Симптоми	Прогресираща диспнея	Диспнея, гръдни болки, синкоп
PaO <sub>2</sub>	Изразена хипоксемия PaO <sub>2</sub> < 50 mm Hg, ортодексия	Леко изразена хипоксемия
Ro pulmo	Норма	Кардиомегалия, разширени хилуси
ЕхоК (контр.)	Забавена опалесценция на лявото предсърдие Нормална ДК	Не се наблюдава Дилатирана / хипертрофирала ДК
Дясна Катетеризация	Нормално/ниско PVR	Повишена PVR(>120 dyne.s.cm <sup>-5</sup> ) Нормално PCWP (<15 mm Hg)
OLT	Метод на избор	При селектирани пациенти

# ХПС - Обобщение

- Наличие на чернодробно заболяване, интрапулмонални шънтове и разностепенна хипоксемия.
- Пулсоксиметрия при всеки пациент с цироза (без добавяне на O<sub>2</sub>). Тест – легнало/право положение.
- Контрастна ехокардиография – метод на избор при диагнозата.
- Съществува пряка връзка между тежестта на хипоксемията/ трансплантационния риск и продължителността на следоперативния престой в ICU.
- ХПС търпи обратно развитие след ЧТ, като периода на “нормализиране” варира в широки граници.

# ППХ - Обобщение

- Десностранината сърдечна функция (RV) е ключова за успеха на ЧТ при пациенти с ППХ.
- Прецизна предоперативна оценка на RV функцията ЕхоК и трансезофагеална ЕхоК, последвана от ДСК.
- При наличие на  $MPAP > 35 \text{ mm Hg}$  и  $PVR > 400 \text{ dynes}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$  пациента се насочва за медикаментозна терапия и последваща оценка на оперативния риск.
- В тези случаи е необходима продължителна терапия с вазодилататори.
- Острото повишаване на  $MPAP$  и възникване на RV дисфункция интраоперативно изискват бързо приложение на медикаментозна терапия.
- Крайния резултат от ЧТ при тези пациенти е с неясна прогноза.
- Комбинацията високо  $MPAP/RV$  дисфункция изисква комбинирана трансплантация.