

Кардиоваскулярные заболевания и патология печени

Несмотря на то что многие отечественные и зарубежные ученые занимались изучением патофизиологических и клинических особенностей развития ассоциированной патологии сердца и печени, в настоящее время общепринятая классификация одновременного поражения этих органов отсутствует.

F. Redwan [1] предлагает систематизировать патологию сердца и печени в зависимости от первоначальной локализации патологического процесса (табл.).

не нейтрализуются гепатоцитами и проникают в системный кровоток, увеличивая нагрузку на сердце и провоцируя развитие септицемии.

Таблица. Сердце и печень: ассоциированная патология
Патология печени, обусловленная заболеваниями сердечно-сосудистой системы:
<ul style="list-style-type: none"> • кардиогенный ишемический гепатит • застойная гепатопатия (кардиогенный цирроз печени) • сосудистые мальформации печени
Патология сердца, сформировавшаяся на фоне заболеваний печени:
<ul style="list-style-type: none"> • цирротический экссудативный перикардит • цирротическая кардиомиопатия • систолическая сердечная недостаточность, индуцированная внутрисосудистой артериовенозной фистулой
Заболевания, протекающие с одновременным поражением сердца и печени:
<ul style="list-style-type: none"> • метаболическая и аутоиммунная патология (гемохроматоз, гликогенозы, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, системные васкулиты, саркоидоз, амилоидоз) • инфекционные и паразитарные заболевания (шистосомоз, сифилис, туберкулез, трипаносомоз, цистицеркоз, микозы) • заболевания крови (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфома, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания) • алкогольная интоксикация

Далее рассмотрены особенности диагностики и лечения поражений печени, ассоциированных с нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы.

Кардиогенный ишемический гепатит

Это гипоксическое повреждение печени, развивающееся при неадекватном поступлении кислорода в паренхиму органа и приводящее к некрозу гепатоцитов центрального и периферического типа [2, 3]. Формирование ишемического гепатита возможно только при сочетании нескольких патологических факторов (значительной гипоперфузии, нарушении функционирования сосудистых коллатералей, неспособности печени увеличить потребление кислорода), поскольку особенности кровоснабжения печени препятствуют развитию ишемического повреждения. Комбинация указанных состояний имеет место при острой сердечно-сосудистой недостаточности, индуцированной острым нарушением ритма сердечной деятельности (фибрилляцией/мерцанием предсердий, пароксизмальной желудочковой тахикардией), кровопотерей, септическим или ожоговым шоком, тепловым ударом [2, 3].

Одними из наиболее ранних следствий нарушения кровообращения в печени являются увеличение проницаемости внешней митохондриальной мембраны и угнетение поглощающих кислород ферментных систем, локализованных в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. Инактивация ферментных систем сопровождается снижением суммарного потребления кислорода тканью печени, что приводит к угнетению функциональной активности гепатоцитов и развитию клиники ишемического гепатита. Дополнительным фактором агрессии является ишемическое повреждение ретикулоэндотелиальной системы печени, вследствие чего биологически активные метаболиты

Клинико-лабораторные проявления

Диагноз ишемического гепатита базируется на трех основных критериях:

- развитии патологии печени на фоне типичных клинических проявлений кардиального или циркуляторного шока;
- массивном, но быстро обратимом повышении активности сывороточных аминотрансфераз;
- отсутствии других возможных причин повреждения печени.

Ишемический гепатит развивается у лиц старше 60 лет, как правило, имеющих тяжелую сопутствующую патологию (более 80% пациентов страдают заболеваниями сердечно-сосудистой системы, 12,5% больных перенесли острый инфаркт миокарда либо какое-либо нарушение ритма сердца). Клинически ишемический гепатит манифестирует появлением выраженной одышки, боли в правом верхнем квадранте живота, увеличением печени в размерах. В очень редких случаях развивается нарушение сознания, отмечаются желтуха, олигурия, «хлопающий» тремор, печеночная кома.

Характерные изменения функциональных проб печени появляются на протяжении 12-48 ч после развития острого сердечно-сосудистого события и проявляются внезапным 10-15-кратным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), в редких случаях – гипербилирубинемией и коагулопатией (удлинением протромбинового времени, снижением уровня фибриногена, тромбоцитопенией). Нарушение функции печени достигает максимума на 1-3-й день после развития острой сердечно-сосудистой недостаточности; показатели возвращаются в рамки нормальных значений через 5-10 дней после устранения действия провоцирующего фактора [2, 3].

Результаты ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии неспецифичны: в ткани печени выявляют участки со сниженной эхогенностью. Гистологическими признаками ишемического гепатита считают развитие центрального некроза на фоне расширения просвета и заустения сосудов, набухания эндотелия, отсутствия диapedеза.

Лечение, прогноз

Основным подходом в терапии ишемического гепатита является восстановление адекватной перфузии печени, для чего используют внутривенное введение дофамина, обладающего положительным инотропным эффектом. Для симптоматического лечения ишемического гепатита могут быть использованы L-аргинин, ацетилцистеин, антиоксиданты, при наличии показаний – антибиотика, проведение энтеральной оксигенации [2, 3].

Прогноз при ишемическом гепатите определяется преимущественно кардиоваскулярным статусом пациента, поскольку летальность при этом заболевании обусловлена сопутствующей патологией.

Застойная гепатопатия

Застойная гепатопатия, или застойная печень, представляет собой поражение печени, обусловленное застоем крови в данном органе вследствие повышения давления в правом предсердии. Наиболее часто застойная гепатопатия развивается на фоне правосторонней сердечной недостаточности (ишемической болезни сердца, кардиомиопатии, патологии клапанов сердца, легочного сердца (хронического обструктивного заболевания легких, интерстициальных заболеваний легких), патологии перикарда (констриктивного перикардита, тампонады сердца) [2, 4, 5].

Основными механизмами формирования застойной гепатопатии являются переполнение кровью центральных вен и центральной части печеночных долек; развитие локальной гипоксии в печеночных дольках, приводящей к появлению дистрофических, атрофических изменений, а в последствии – к некрозу гепатоцитов, синтезу коллагена и развитию фиброза. Формирующаяся при этом портальная гипертензия имеет характерные особенности: давление в воротной вене не превышает давления в верхней и нижней полых венах [2]. Этим объясняется тот факт, что при застойной сердечной недостаточности редко развиваются портокавальные анастомозы.

Клиника

Клинические проявления застойной гепатопатии зависят от скорости нарастания сердечной недостаточности: если венозный застой в печени развивается быстро, то в клинике заболевания будут доминировать жалобы на резкие боли в правом подреберье, иногда симулирующие острую хирургическую патологию; если сердечная недостаточность прогрессирует медленно, на протяжении нескольких лет, то ее проявления будут превалировать и маскировать симптомы гепатопатии [2, 4, 5].

Как правило, в клинической практике чаще имеют место именно длительное течение застойной сердечной недостаточности и практически асимптомная застойная гепатопатия. В таких случаях пациенты предъявляют жалобы на одышку при физической нагрузке, ортопноэ, кардиалгии и практически не обращают внимания на тяжесть в правом подреберье, изменение цвета кожных покровов, поскольку желтуха и болевой синдром малоинтенсивны. В редких случаях при развитии тяжелой сердечной недостаточности желтуха может становиться более заметной. Объективные признаки застойной гепатопатии (увеличенная, болезненная при пальпации, плотная печень с твердым и гладким краем) регистрируются на фоне расширения яремных вен, появления гепатоягулярного рефлекса и наличия симптомов сердечной недостаточности.

Отличительной чертой застойной гепатопатии является то, что выраженность клинических проявлений варьирует в зависимости от состояния центральной гемодинамики и эффективности лечения основной патологии (адекватная терапия сердечной недостаточности приводит к уменьшению размеров печени и нивелированию клинических проявлений застойной гепатопатии). Еще одна характерная особенность застойной печени – отсутствие признаков коллатерального кровотока (варикозного расширения вен пищевода, желудка, *caput medusae*) и так называемых малых симптомов цирроза (сосудистых звездочек, пальмарной эритемы, «лакированного» языка) [2, 4, 5].

При тяжелом или рефрактерном течении сердечной недостаточности явления застойной гепатопатии прогрессируют и приводят к развитию кардиального цирроза печени, сопровождающегося появлением асцита, спленомегалии. В этом случае печень становится плотной, ее нижний край – острым, а размеры печени остаются постоянными независимо от эффективности лечения сердечной недостаточности.

При некоторых заболеваниях сердца клинические проявления поражения печени настолько специфичны, что установить кардиальную патологию можно, проанализировав симптомы гепатопатии. Например, при недостаточности трехстворчатого клапана развивается характерная систолическая пульсация печени, соответствующая желудочковому типу пульса яремных вен; появляется систолическое «кошачье мурлыканье» по правому краю грудины в четвертом межреберье, быстро развиваются асцит и незначительные периферические отеки. При констриктивном перикардите формируется специфический клинико-морфологический синдром (псевдоцирроз печени Пика), характеризующийся портальной гипертензией, расширением печеночных вен, асцитом, развитием фиброза печени.

Лабораторно-инструментальные исследования

В большинстве случаев при легком течении сердечной недостаточности уровни АЛТ, АСТ, билирубина соответствуют норме, однако при тяжелой сердечной недостаточности активность

маркеров цитолитического синдрома может резко возрастать [2, 4, 5]. Значительное снижение ударного объема сердца сопровождается резким повышением сывороточной концентрации аминотрансфераз вследствие вторичной ишемии печени. Гипербилирубинемия не характерна для застойной гепатопатии, но незначительное увеличение уровня общего и неконъюгированного билирубина может наблюдаться при тяжелой сердечной недостаточности. Развитие кардиального цирроза печени сопровождается появлением диспротеинемии (снижением концентрации общего белка и альбумина, нарастанием уровня α_2 - и γ -глобулинов). Характерными признаками асцита, развивающегося при застойной гепатопатии, являются высокое содержание белка в асцитической жидкости ($\geq 2,5$ г/дл) и увеличение значения сывороточно-асцитического градиента альбумина ($\geq 1,1$ г/дл).

Для подтверждения диагноза застойной гепатопатии необходимо исключить наличие вирусных гепатитов, провести ультразвуковое исследование сердца и печени с обязательной доплерографией, выполнить диагностический лапароцентез. При ультразвуковом исследовании отмечают повышение эхогенности печеночной паренхимы на фоне неизменной эхоструктуры органа; определяют резко расширенные печеночные вены, имеющие вид широких эхосвободных полосок, сливающихся в анэхогенное образование (нижнюю полую вену); визуализируют многочисленные ветви печеночных вен. В некоторых случаях диагностируют отек стенки желчного пузыря, имитирующий воспалительный процесс. В тяжелых диагностических случаях для верификации диагноза застойной гепатопатии проводят диагностическую лапароскопию и биопсию печени. При лапароскопии печень увеличена, край закруглен, капсула утолщена; поверхность органа имеет характерный вид «мускатного ореха» с наличием темно-красных и коричнево-желтых участков. Если застойная гепатопатия обусловлена констриктивным перикардитом, то при проведении лапароскопии отмечают серовато-белые отложения фибрина на поверхности печени, склероз и утолщение фиброзной оболочки печени.

Гистологически застойная гепатопатия характеризуется венозным застоєм в области синусоид, полнокровием центральных отделов дольки, расширением пространств Диссе (расположенных между синусоидами и гепатоцитами и функционирующих в качестве лимфатических сосудов), атрофией и некрозом центролобулярной зоны. Характерным признаком застойной гепатопатии является отсутствие патологических изменений в периферии дольки, так как венозный застой не достигает этой зоны, а приток артериальной крови из печеночной артерии защищает гепатоциты от повреждения и приводит к гипертрофии последних [2].

При прогрессировании хронической сердечной недостаточности в перивенулярной области развивается фиброз, а впоследствии — мостовидный некроз между прилегающими центральными венами на фоне появления узлов регенеративной гиперплазии. Еще одной характерной особенностью застойной гепатопатии является обратимость венозного полнокровия, а иногда и фиброза, при условии адекватного лечения сердечной недостаточности.

Лечение, прогноз

Основным направлением в лечении застойной гепатопатии является проведение патогенетической терапии

сопутствующего заболевания сердечно-сосудистой системы, легочной недостаточности, что способствует быстрой регрессии клинических и биохимических проявлений застойной гепатопатии. Назначение гепатопротекторов может быть целесообразно только при выраженной активности цитолитического синдрома и появлении признаков кардиального цирроза печени [2, 4-5].

Застойная гепатопатия редко является причиной смерти: в подавляющем большинстве случаев летальный исход наступает вследствие сопутствующего заболевания сердца.

Сосудистые мальформации в печени

Для наследственной геморрагической телеангиэктазии (НГТ) — генетического заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования — характерно развитие подкожных, мышечных, висцеральных артериовенозных мальформаций в различных органах. Поражение печени при НГТ проявляется в виде формирования микро- и макроскопических сосудистых мальформаций (телеангиэктазий) и развитием прямых артериовенозных и портальных анастомозов: артериовенозного (сброс крови из печеночной артерии в печеночную вену), артериопортального (направление шунтирования — из печеночной артерии в портальную вену), портосистемного (сброс крови из портальной вены в системный кровоток) [2, 6-8].

Увеличение внутриспеченочного кровотока по артериовенозному шунту приводит к дилатации общей печеночной артерии, ее главных ветвей, печеночных и портальной вен. Развивающаяся вторичная синусоидальная гипертензия предрасполагает к развитию фиброза и появлению портальной гипертензии. Несмотря на это, цирроз печени при НГТ развивается редко, его появление у больных НГТ связывают с инфицированием вирусными гепатитами или повышенным уровнем железа.

Еще одной характерной особенностью поражения печени при НГТ является формирование так называемого псевдоцирроза: появление множественных небольших (до 3 см) очагов нодулярной регенеративной гиперплазии, не нарушающих архитектуру печени и не ограниченных фиброзными септами. В редких случаях участок нодулярной гиперплазии может быть единственным и напоминать опухолевое поражение ткани печени. Очаги гиперплазии представлены активно пролиферирующими гепатоцитами, окруженными фиброзной тканью, хорошо васкуляризированной за счет появления аномальных артерий. Развитие участков регенеративной гиперплазии у больных НГТ наблюдается в 2,9% случаев, что в 100 раз превышает показатель в общей популяции [2, 8].

В ряде случаев развитие сосудистых мальформаций в ткани печени может привести к формированию портальной гипертензии, сердечной недостаточности, билиарной патологии. Длительно существующее внутриспеченочное шунтирование крови из печеночной артерии или портальной вены в системный венозный кровоток приводит к развитию гипердинамического циркуляторного состояния, на фоне которого развивается гипердинамическая сердечная недостаточность (ударный объем — >8 л/мин). Формирование портальной гипертензии обусловлено гемодинамически значимым шунтированием крови из печеночной артерии в портальную вену, а также снижением венозного оттока вследствие сдавления синусоид и центральных лобулярных

венул узлами регенерации. С другой стороны, сброс большого количества крови из печеночной артерии в портальную или печеночные вены приводит к хроническому ишемическому повреждению внутриспеченочных желчных путей, получающих кровоснабжение именно из печеночной артерии. Ишемия билиарного тракта провоцирует появление кист и дилатацию внутриспеченочных желчных протоков, развитие острого холангита, а в редких случаях — гепатоцеллюлярного некроза (так называемой печеночной дезинтеграции) [2, 8].

Клиника

Сосудистые мальформации в паренхиме печени выявляют у 75% больных НГТ, наиболее часто у женщин пожилого возраста. Частота обнаружения сосудистых мальформаций в печени коррелирует с возрастом пациента: вероятность обнаружения сосудистых мальформаций у больных НГТ моложе 40 лет составляет 2:1, тогда как у лиц старше 40 лет она резко увеличивается и достигает 11:1. Несмотря на высокую частоту поражения печени при НГТ, только в 4-8% случаев сосудистые мальформации в печени проявляются клинически.

Клинические проявления сосудистых мальформаций неспецифичны и многочисленны; к ним относят диспепсический синдром, пульсацию и тяжесть в правом подреберье, иктеричность кожных покровов [2, 8]. Результаты объективного осмотра чрезвычайно малоинформативны; в случае сосудистой мальформации достаточно большого размера при пальпации можно выявить вибрацию или дрожание нижней края печени, при аускультации — сосудистые шумы над проекцией печени. В случае формирования множественных гигантских сосудистых мальформаций и развития псевдоцирроза поражение печени проявляется гепатомегалией, желтухой, асцитом, поражением сердца — клиникой сердечной недостаточности [2, 6-8].

Лабораторно-инструментальные исследования

Наиболее часто при лабораторном обследовании выявляют признаки холестаза за счет повышения уровней щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы (в 10 раз выше верхней границы нормы); другие биохимические показатели (уровень альбумина, протромбиновое время) обычно находятся в пределах нормы, хотя при развитии холестаза может иметь место умеренное повышение концентрации сывороточных аминотрансфераз.

Установление диагноза и подтверждение наличия сосудистых мальформаций в печени возможно только в ходе инструментального обследования. Участки регенеративной гиперплазии могут быть выявлены при помощи ультразвукового исследования (множественные или единичные гиперэхогенные образования, лишенные капсулы), однако этот метод визуализации не способен идентифицировать сосудистую мальформацию. Золотым стандартом диагностики сосудистой патологии является инвазивный метод исследования — ангиография. Действующие стандарты диагностики сосудистых заболеваний печени рекомендуют исследовать состояние печени у больных НГТ при помощи малоинвазивных методов: цветного доплеровского ультразвукового исследования или компьютерной томографии [6].

Допплеровское ультразвуковое исследование позволяет выявить дилатацию основного ствола и ветвей

печеночной артерии, извитость и участки цилиндрического расширения внутриспеченочной артерии, дилатацию портальной и печеночных вен при развитии артериопортальных или артериопеченочных анастомозов [8].

Выявить действующие анастомозы между сосудистыми мальформациями, установить тип шунтирования, оценить перфузию паренхимы печени, диагностировать наличие стриктур, кист и дилатации внутриспеченочных желчных путей можно при помощи компьютерной томографии [8]. Диагностическая лапароскопия позволяет оценить макроскопический вид очагов регенеративной гиперплазии (округлые, плотные образования, лишенные капсулы, в диаметре не более 3-5 см), но не дает возможности установить тип сосудистой мальформации. Особенностью обследования больных НГТ с вовлечением печени в патологический процесс является невозможность проведения биопсии печени и ретроградной холангиографии, поскольку указанные диагностические процедуры могут спровоцировать развитие новых сосудистых мальформаций или внутриспеченочного кровотечения.

Тактика ведения пациентов с сосудистыми мальформациями в печени, индуцированными НГТ, зависит от наличия/отсутствия клинических проявлений поражения печени. Асимптомные пациенты не нуждаются ни в консервативном, ни в хирургическом лечении, а подлежат динамическому наблюдению. Симптоматическим больным показана терапия развившихся осложнений (сердечной недостаточности, портальной гипертензии, асцита), закрытие действующих анастомозов; при неэффективности указанных мероприятий проводится трансплантация печени [6, 8].

В последние годы главной целью патогенетической терапии больных НГТ считают блокаду эндотелиального фактора роста, являющегося ключевым звеном в регуляции ангиогенеза. С этой целью больным НГТ может назначаться бевацизумаб — моноклональное антитело к эндотелиальному фактору роста; однако в настоящее время его применение ограничивается необходимостью купирования кровотечения из сосудистых мальформаций, расположенных в желудочно-кишечном тракте [6].

Наиболее распространенными оперативными методами лечения по закрытию функционирующих анастомозов являются трансартериальная эмболизация, лигирование печеночной артерии. Развитие рефрактерной сердечной недостаточности или внутриспеченочного холестаза, осложнившегося развитием холангита, билиарного цирроза, портальной гипертензии, сигнализирует о необходимости проведения срочной трансплантации печени.

Литература

1. Redwan F. Liver and the heart. 2009. <http://www.authorstream.com/Presentation/Marietta-41331-Liver-Heart-HeartBy-Dr-Farook-Redwan-cant-live-without-li-and-the-h-Education-ppt-powerpoint/>
2. Weisberg I. Cardiovascular Diseases and the Liver. Clinics in Liver Disease. 2011. Vol. 15, Is. 1: 1-20.
3. Ebert E. Hypoxic Liver Injury. Mayo Clin Proc. 2006. № 81 (9): 1232-1236.
4. Giallourakis C.C. The liver in heart failure. Clin Liver Dis. 2002. № 6 (4): 947-67.
5. Wechsler R. Cardiovascular effects of severe liver disease. DDS. 2007. № 2, Vol. 21: 114-129.
6. DeLeve D. AASLD Practice Guidelines. Vascular Disorders of the Liver. Hepatology. 2009. P. 1729-1764.
7. Bayraktar U. Hepatic venous out flow obstruction: Three similar syndromes. World J Gastroenterol. 2007. № 13 (13): 1912-1927.
8. Sabba C. Review article: the hepatic manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia. Aliment Pharmacol Ther. 2008. № 28: 523-533.

Підготувала Лада Матвеева

