

Патофізіологічні особливості портопупльмональної гіпертензії: огляд англомовної літератури

С.М. Чуклін, С.С. Чуклін

Медичний центр Святої Параскеви, Львів; e-mail: serhii.chuklin@gmail.com

Портопупльмональна гіпертензія (ППГ) – це супутня наявність легеневої артеріальної (ЛАГ) і портальної гіпертензії у пацієнтів із цирозом або без нього. ЛАГ може розвинутися у 2–6% пацієнтів із портальною гіпертензією та є результатом складних патофізіологічних взаємодій печінкового ворітного та легеневого кровообігу. Патогенні механізми невідомі і залежать як від тяжкості захворювання печінки, так і від адаптації серця до ураження легеневих судин. Різні патофізіологічні аспекти залучені до розвитку ППГ, включаючи ангіогенез, генетику, гуморальні зміни та запалення з посиленням легеневого фагоцитозу. Жіноча стать і метаболізм естрогену з підвищеним вмістом естрогенів пов'язані з розвитком ППГ. Особливий інтерес становить активація потужних локальних судинозвужувальних систем, дисбаланс між вазоконстрикторами та вазодилататорами, що сприяє звуженню легеневих судин. Збільшення легеневого кровотоку, що спричиняє напруження зсуву, може призвести до дисфункції ендотелію з вазоконстрикцією та прогресуючим ремоделюванням судин. Однак лише у невеликій кількості пацієнтів розвивається ППГ, що свідчить про участь інших патогенетичних механізмів, які вимагають подальшого вивчення.

Ключові слова: портопупльмональна гіпертензія; патофізіологія; ремоделювання судин; вазоконстриктори; гіпердинамічний кровообіг.

ВСТУП

Портопупльмональна гіпертензія (ППГ) визначається як розвиток легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) на тлі підвищення портального тиску із цирозом печінки або без нього [1], без основного захворювання легень або лівошлуночкової недостатності [2]. ППГ розвивається у 1,1–6,3% пацієнтів з портальною гіпертензією (ПГ) [3], і хоча більшість випадків у цій популяції пацієнтів пов'язані із цирозом печінки, також були відзначені нециротичні причини ПГ, що призводять до ППГ, включаючи тромбоз печінкової ворітної вени, гранулематозні й аутоімунні захворювання, реакції на ліки, інфекції (наприклад, гепатит С) і вроджені аномалії (зокрема, вроджений портосистемний шунт) [4–6].

У клінічній класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [7] ППГ позиціонується як підтип ЛАГ 1-ї

групи, а дані реєстрів свідчать про те, що на нього припадає 5–16% випадків ЛАГ [8–11]. Захворюваність на ППГ неухильно зростає протягом останніх десятиліть і є третім за поширеністю підтипом випадків ЛАГ [4].

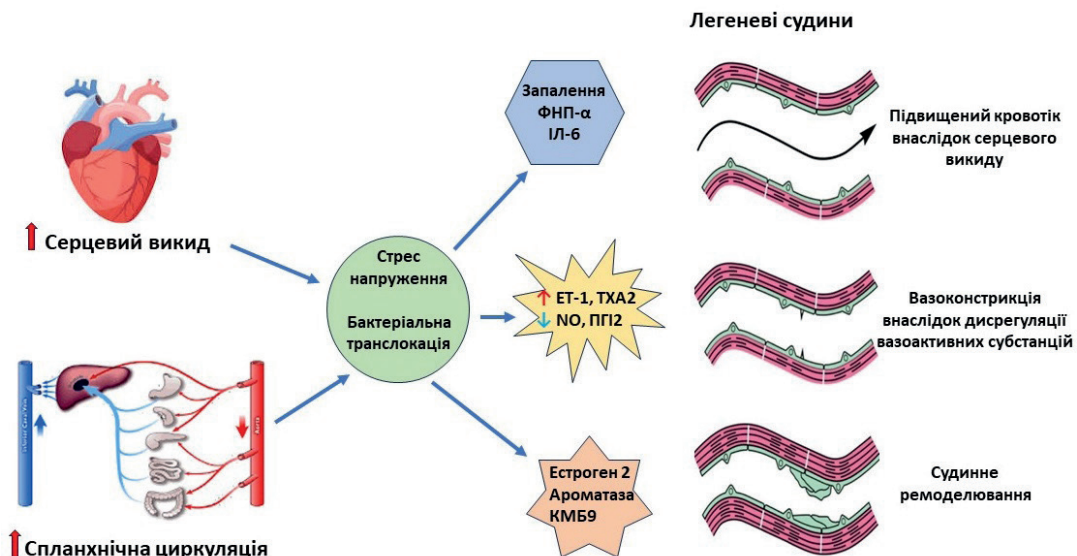
Конкретні знання про ППГ обмежені, і він погано вивчений порівняно з іншими підтипами ЛАГ 1-ї групи. Це пов'язано з кількома можливими причинами [12]. По-перше, ППГ традиційно виключали з випробувань ліків через занепокоєння щодо гепатотоксичності [13]. По-друге, низька частота ППГ означає, що пацієнтів із цією хворобою часто обстежують у поєднанні з ідіопатичною ЛАГ, щоб забезпечити достатній розмір вибірки [7]. По-третє, у пацієнтів з ПГ ППГ має меншу поширеність, ніж інші ускладнення, такі, як печінкова енцефалопатія та асцит [6].

Патогенез ППГ досі невідомий. Було запропоновано широкий спектр патофізіо-

логічних гіпотез [1, 14, 15]: 1) дисбаланс судинозвужувальних і судинорозширювальних медіаторів через порушення метаболізму в печінці, 2) гіпердинамічний легеневий кровообіг із підвищеним навантаженням на легеневу судинну стінку, 3) посилення місцевого запалення внаслідок підвищення вмісту цитокінів, пов'язаного із цирозом печінки, 4) тромбоемболії, що виникли із системи ворітної вени, 5) генетична схильність, 6) метаболічні зміни, 7) вплив статі та статевих гормонів, 8) зміни правого шлуночка серця. Все це призводить до підвищення легеневого артеріального тиску, структурних змін у легеновому кровообігу та утворення вазоклюзійних уражень [16] (рисунок). Збільшується постнавантаження на правий шлуночок, яке часто прогресує до дезадаптивного його ремоделювання і, зрештою, до смерті. У цьому огляді описуються ключові патофізіологічні особливості ППГ, що є важливим для нових терапевтичних напрямків, спрямованих на запалення, клітинний метаболізм, генетику та епігенетику, передачу сигналів статевих гормонів і кісткового морфогенетичного білка (КМБ).

Порушення балансу судинозвужувальних і судинорозширювальних медіаторів

У результаті ПГ розвиваються портосистемні шунти [17]. Вони можуть дати змогу вазоактивним речовинам у крові уникнути метаболізму в печінці та потрапити в легеневий кровообіг, викликаючи вазоконстрикцію та ремоделювання ендотелію [6]. ППГ є результатом дисбалансу між вазоконстрикторними та вазодилаторними молекулами, що призводить до чистого звуження легеневої судини і збільшення легеневого судинного опору (ЛСО) [6, 18]. Згідно з цією теорією у пацієнтів із цирозом печінки з ППГ виявляють вищий вміст речовин із судинозвужувальною дією, таких як ендотелін-1 (ЕТ-1), норадреналін та ангіотензин II [19], на легеневу судинну мережу, одночасно із посиленням регуляції рецепторів ЕТА [20] і зниженням виробництва судинорозширювальних факторів (оксид азоту та простагліцину) [19, 21]. Хоча при цирозі печінки визначається надлишкова продукція ЕТ-1, який, імовірно, походить із спланхнічного кровообігу та зірчастих клітин [22], у пацієнтів з ППГ ендотелій легеневого судинного русла може бути додатковим джерелом або спричиняти знижений легене-



Патогенез портопультмонального синдрому. ФНП-α – фактор некрозу пухлин α; ІЛ-6 – інтерлейкін-6; ЕТ-1 – ендотелін-1; ТХА2 – тромбоксан А2; NO – оксид азоту; ПГІ2 – простагліцин; КМБ9 – кістковий морфогенетичний білок 9

вий кліренс цього пептиду [19]. Відомо, що активація рецепторів ETA та/або ETB ET-1 на клітинах гладкої мускулатури легеневих судин опосередковує вазоконстрикцію та проліферацію [23]. У легеневому кровообігу переважають рецептори ET-1 типу A (тип A: вазоконстрикція; B: вазодилатація/деградація ендотеліну 1). У клітинах гладеньких м'язів судин людини ET-1 стимулює вивільнення інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) [24], який є потужним фактором росту гладеньком'язових клітин, фіброblastів і ендотеліальних клітин і може брати участь в анатомічних пошкодженнях, які сприяють розвитку ЛАГ [24].

Разом з ендотеліном та цитокінами, багато інших молекул беруть участь у патогенному процесі ППГ, включаючи серотонін, глюкагон та тромбоксан A₂ [6, 18]. Синтез серотоніну легеневого ендотелію за допомогою триптофангідроксилази 1 (TRH1 – tryptophan hydroxylase 1) посилюється у пацієнтів з ЛАГ, і серотонін може діяти паракринним чином на гладеньком'язові клітини легеневої артерії (PASMC – pulmonary arterial smooth muscle cells) [25]. Він може потрапляти в PASMC через свій транспортер (SERT – serotonin transporter) або активувати рецептор 5-HT_{1B}. Активація 5-HT_{1B} і активність SERT взаємодіють, щоб індукувати скорочення та проліферацію PASMC за допомогою активації проліферативних і скорочувальних сигнальних шляхів [25].

Простациклін, потужний вазодилататор та інгібітор адгезії тромбоцитів і клітинного росту, знижений у пацієнтів з ППГ через дефіцит ендотеліальної простациклінсинтази в легеневій паренхімі [23]. При ЛАГ зниження біодоступності NO є одним із основних патогенетичних механізмів. Дослідження показали зменшення вмісту біохімічних продуктів NO в бронхоальвеолярному лаважі, NO у видихуваному стані та його вироблення в цілому організмі у пацієнтів з ЛАГ [26].

Вміст таких специфічних медіаторів, як кісткові морфогенетичні білки 9 і 10, які відповідають за підтримку судинного

спокою, є нижчим у пацієнтів з ППГ, ніж у здорових осіб [27, 28]. Більше того, у двох незалежних когортах пацієнтів із різною етіологією ЛАГ було показано, що знижена концентрація КМБ9 є чутливим біомаркером, який відокремлює ППГ від інших типів ЛАГ, легеневої гіпертензії 2-ї і 3-ї груп, і надає прогностичну інформацію [28]. Він є фактором циркуляції, що виробляється зірчастими клітинами печінки, і лігандом для активін-рецепторподібної кінази 1 і рецептора КМБ II типу, який є членом надродини рецепторів трансформуючого фактора росту [6]. У мишачих моделях з дефіцитом КМБ-рецептора II типу було припущено, що рецидивуюча кишкова бактеріальна транслокація забезпечує «другий удар» для розвитку ППГ [6] через активацію Toll-подібних рецепторів бактеріальними ліпополісахаридами.

Гіпердинамічний кровообіг

ПГ являє собою стан гіпердинамічної циркуляції внаслідок спланхічної вазодилатації та формування портосистемних шунтів [29]. Пацієнти із хронічними захворюваннями печінки та цирозом мають високий серцевий викид і низький системний опір судин. Цей гіпердинамічний стан кровообігу, імовірно, сприятиме підвищенню напруги зсуву легеневих судин (сила тертя кровотоку на ендотелій) [6], що може пошкодити ендотеліальні клітини (ЕК) та активувати гени, які беруть участь у ремоделюванні судин. Гіпердинамічний кровообіг також може сприяти розвитку ППГ зі збільшенням викиду правого шлуночка та кровотоку через легеневе судинне русло, що спричиняє збільшення напруги зсуву судинної стінки.

Основною характеристикою ППГ, яка відрізняє його від інших форм ЛАГ, є наявність збереженого або навіть високого серцевого викиду (СВ) на додаток до підвищеного ЛСО [3]. Наступні механізми опосередковують збільшення СВ [1]: 1) активація симпатичної нервової системи через вивільнення адреналіну, 2) стимуляція

імунної системи із секрецією цитокінів та інших прозапальних молекул, які викликають системну вазодилатацію, і 3) посилення венозного кровообігу внаслідок повернення через портосистемне формування колатералей. Цікаво, що ретроспективне обсерваційне обстеження пацієнтів з помірною або важкою ППГ показало сильний зв'язок між великими портосистемними шунтами (>10 мм) і розвитком ППГ [30]. Ці знахідки призвели до гіпотези про те, що гіпердинамічний стан кровообігу при цирозі печінки спричинює високий легеневий кровотік, піддаючи легеневі судини підвищеному напруженню зсуву та ініціюючи каскад пошкодження ендотеліальних клітин і ремоделювання судин [31]. Згодом зміни в легеневому судинному руслі спричиняють підвищення тиску в легенях, збільшують ЛСО і, нарешті, незворотну серцеву недостатність [32].

Ендотеліальна дисфункція. Ендотеліальні і гладеньком'язові клітини та фібробласти легеневої артерії є основними, які беруть участь у патогенезі ППГ. Ендотеліальна дисфункція виникає внаслідок кількох причин, таких як напруга зсуву, пряме пошкодження судин і внутрішні аномалії [33], і призводить до зниження продукції вазодилаторів (наприклад, оксиду азоту та простагліцину) та збільшення синтезу проконтрактильних медіаторів (наприклад, ET-1). Крім того, підвищене виробництво факторів росту та прозапальних цитокінів стимулює проліферацію PASMC та відкладення і ремоделювання позаклітинного матриксу [34].

На ранніх стадіях пошкодження судин ЕК легеневої артерії є проапоптозними, що призводить до втрати легневих мікросудин [35]. Зміни в ендотелії легневих судин, які сприяють їх ремоделюванню, включають перехід до активованого стану з адгезивною здатністю, підвищення ризику тромбозу *in situ* та перехід ЕК або до аномального проліферативного, стійкого до апоптозу, або до прозапального фенотипу, який вивільняє

надмірну кількість цитокінів і факторів росту [36]. На термінальних стадіях ЛАГ ЕК легеневої артерії можуть переходити до старіючого фенотипу, що робить хворобу незворотною [37].

Декілька досліджень підкреслили підвищену концентрацію ендотеліального фактора росту судин у плазмі крові пацієнтів із тяжкою ЛАГ. Описані зміни в інших судинних медіаторах гомеостазу, таких як апелін, система ангіопоетину, тромбоцитарний фактор росту, оксид азоту та інші [38, 39].

Судинна ендотеліальна дисфункція також сприяє тромбогенному стану, коли пацієнти з тривалим захворюванням мають більший тягар мікротромбозів. Хоча було багато повідомлень про коагулопатії у пацієнтів із ЛАГ (дефіцит протеїнів C і S, дисфункція фактора von Willebrand), їх точна патологічна роль невідома, оскільки більшість факторів згортання крові є реактантами гострої фази, а нові теорії все більше наголошують на значенні запалення в патогенезі ЛАГ [40].

Судинне ремоделювання. ППГ має 3 основні патогенні ознаки: вазоконстрикція легеневої артерії внаслідок проліферації внутрішньої стінки; розширення гладкої мускулатури, що призводить до гіпертрофії медіальної стінки і розвитку плексиформної артеріопатії; і, нарешті, агрегація тромбоцитів і тромбоз *in situ* [41]. Було припущено, що підвищений кровотік (високий СВ) при хронічному захворюванні печінки викликає стрес зсуву легеневої судинної стінки, який може спровокувати дисрегуляцію численних вазоактивних, проліферативних і ангіогенних медіаторів, що зрештою призводить до характерних артеріопатичних змін [42].

Патологічні ознаки включають гіперплазію та гіпертрофію всіх трьох шарів судинної стінки (інтими, медіа, адвентиції) у легневих артеріях <50 мкм (тобто локалізуються в малих легневих м'язових артеріолах). Крім того, можна побачити фіброз і тромби *in situ* малих легневих артерій і артеріол (плексиформні ураження) [43]. Патологічний

вигляд дрібних легеневиx артерій і артеріол якісно подібний у всіх пацієнтів з ЛАГ I групи.

Запалення. Бактерії можуть потрапити у портальний кровообіг через порушення кишкового бар'єра. Бактеріальні ліпополісахариди активують Toll-подібні рецептори на імунних клітинах, змушуючи їх вивільняти запальні цитокіни, такі як γ -інтерферон та ІЛ-6, які беруть участь у патогенезі ППГ [6]. Крім того, при цирозі печінки транслокація бактерій із кишечника призводить до системного ендотоксикозу та ініціації імунної відповіді, за допомогою якої опосередкована ендотоксином пряма цитотоксичність на легеневі ЕК та активація локальної фагоцитарної системи сприяє облітеруючим змінам у руслі легеневиx судин [32]. У багатьох цитокінів, включаючи γ -інтерферон, підвищений вміст у пацієнтів із цирозом печінки [44], хоча даних щодо хворих із ППГ бракує. Пацієнти з декомпенсованим цирозом експресують високі концентрації цитокінів ІЛ-6 і ФНП- α , які виявляють фіброгенну та проліферативну дію, залучену до процесу ремоделювання легеневиx судин [44].

ІЛ-6 – це цитокін, що виділяється лімфоцитами, який може сприяти аномальній проліферації ендотелію легеневої артерії, викликаючи обструктивний некроз ендотелію, фіброз стінки легеневої артерії та підвищення систолічного тиску правого шлуночка, таким чином індукуючи ЛАГ. ІЛ-6 є механічним біомаркером, що вказує на ступінь захворювання у пацієнта [45]. ІЛ-6-опосередкована імунна відповідь також відіграє важливу роль у дисфункції гладеньком'язових клітин [46]. Він може індукувати проліферацію клітин гладеньких м'язів судин посиленням фосфорилування рецептора 2 фактора росту судинного ендотелію (VEGFR2 – Vascular endothelial growth factor receptor 2), матриксної металопротеїнази 2 (MMP-2 – matrix metalloproteinase 2). Крім того, на шляху трансдукції сигналу BMPR2

(Bone morphogenetic protein receptor type 2) ІЛ-6 може посилювати механізми передачі сигналів, пов'язаних з проліферацією клітин і інгібуванням апоптозу [47]. Експериментальні дослідження та скринінг біомаркерів показали, що із характерних цитокінів ІЛ-6 має особливе значення в контексті ЛАГ. Він відіграє важливу роль у прогресуванні ремоделювання легеневиx судин і ЛАГ через проліферативні та антиапоптотичні механізми [46]. Крім того, у пацієнтів з ЛАГ концентрація ІЛ-6 у плазмі крові прогнозує п'ятирічне виживання з вищою прогностичною точністю, ніж функціональні чи гемодинамічні параметри [48].

Тромбоемболія із системи ворітної вени

Тромбоемболія з системи ворітної вени також була запропонована як причина ППГ. За цією теорією тромби з портального кровообігу проходять через портосистемні шунти і досягають легеневого кровообігу, що призводить до ЛАГ [49]. Заперечуючи це твердження, велике аутопсійне дослідження не показало значної кількості тромбів одночасно у портальному та легеневому судинному руслі [50], а деякі гістопатологічні особливості свідчать про те, що тромби легеневої артерії, які іноді спостерігаються при ППГ, зазвичай виникають *in situ*.

Генетична схильність

Генетична схильність може відігравати ключову роль у розвитку ППГ, і справді дослідження типу «випадок-контроль», у якому аналізувалися різні одонуклеотидні поліморфізми, показало зв'язок між ризиком виникнення ППГ і множинним поліморфізмом у генах, що кодують рецептор естрогену-1, ароматазу, фосфодіестеразу-5, ангіопетин-1 та кальційзв'язувальний білок A4 [7, 51]. У проспективному багатоцентровому дослідженні підтвердили, що SNP (single-nucleotide polymorphism) rs7175922 у CYP19A1 був пов'язаний з підвищеним вмістом циркулюючого естрогену та наявністю ППГ у пацієнтів із прогресуючим захворюванням печінки [51]. Результати

підтверджують гіпотезу про те, що естроген і його метаболіти відіграють значну роль у патогенезі ППГ і що на його ризик впливають варіації в гені ароматази [51]. Збільшена активність останньої була пов'язана з підвищеним виробленням естрадіолу (естрогену 2) як у чоловіків, так і у жінок із ППГ [52]. Нещодавно це спостереження було підтверджено тим, що метаболіт естрогену 16ОНЕ2 (16-hydroxyestradiol) у плазмі накопичується при ППГ [53]. Мутації при ППГ також були задокументовані в шляхах клітинного росту/апоптозу (білки S100A4, SERPINE1, RARB, CAV1, SMAD3, RUNX, RBPSUH) [52].

Порушення метаболізму

Аномальне метаболічне ремоделювання – рушійна сила патогенезу ЛАГ [54] і ключовим принципом є перехід від окисного фосфорилування до гліколізу, відомий як ефект Warburg [54, 55]. Одним із центральних механізмів, залучених до цього ефекту, стало інгібування піруватдегідрогенази [56]. Цей фермент відіграє головну роль у каталізі мітохондріального виробництва ацетилкоензиму А з пірувату, кінцевого продукту гліколізу. При ЛАГ у легеневих артеріях пацієнтів спостерігається підвищена інгібіторна активність піруватдегідрогенази [57], що призводить до незв'язаного гліколізу та зниження мітохондріальної утилізації пірувату [56].

Характерні ознаки зміненого метаболізму при ЛАГ включають посилений цитоплазматичний гліколіз і глутаміноліз, а також порушення мітохондріального біогенезу та окиснення жирних кислот [58]. Підвищений цитоплазматичний гліколіз бере участь у розвитку та прогресуванні ЛАГ [35]. Численні дослідження виявили активацію цього шляху в ЕК [59] та PSMC [59, 60] легеневої артерії у пацієнтів з ЛАГ. Ці дослідження описують, як утилізація глюкози значною мірою зміщується в бік утворення лактату та від циклу трикарбонових кислот. Цей метаболічний зсув призводить до зниження

ефективності генерації АТФ мітохондріальним циклом трикарбонових кислот [61].

Крім змін метаболізму глюкози, при ЛАГ спостерігається зниження метаболізму мітохондрій. Кількість мітохондрій зменшується в ЕК та PSMC [52]. У PSMC також відзначено фрагментацію мітохондріальної мережі і зниження мітохондріального дихання [63].

Вплив статі

Існує добре описаний парадокс естрогену, або естрогенова головоломка, при ЛАГ [64]. Подібно до результатів при інших формах ЛАГ, жіноча стать є відомим чинником ризику ППГ [65]. Хоча пацієнтки мають підвищену безпеку розвитку ЛАГ, пацієнти чоловічої статі мають гіршу виживаність [8]. Генетичні варіації в передачі сигналів естрогену також пов'язані з ППГ [52].

У жінок з ППГ спостерігається вищий ЛСО і гірша виживаність у віці до 50 років, ніж у чоловіків [66]. Одна з можливих причин полягає в тому, що дисбаланс естрогенів і андрогенів на тлі цирозу змінює співвідношення між статтю та легеневою гемодинамікою. Проте потенційні механізми статевих відмінностей при ППГ вимагають подальшого вивчення [66].

Зміни у правому шлуночку серця

Спочатку при ППГ правий шлуночок (ПШ) компенсує підвищене післянавантаження внаслідок збільшення скоротливості та товщини стінки. Згодом він розширюється і виходить з ладу, що призводить до смерті внаслідок правобічної серцевої недостатності, якщо її не лікувати [67]. Збільшення ЛСО і перевантаження об'ємом і тиском ПШ викликає компенсаторну гіпертрофію. Послідовне підвищення кінцевого діастолічного об'єму ПШ і прогресуюча регургітація тристулкового клапана започатковують «замкнуте коло» патологічної адаптації ПШ. Було зазначено, що ПШ є тонкостінною та компактною структурою порівняно з ЛШ і досить погано підходить для гіпертрофії [68]. Зі збільшенням ЛСО він спочатку компенсується збільшенням

своєї скорочувальної здатності до 4-5 разів. Однак із подальшим прогресуванням ППГ гіпертрофію ПШ не вдається компенсувати, і замість цього є намагання розширити його як захід для забезпечення тривалого сполучення з легеневою артерією. Це пов'язано зі зменшенням ударного об'єму та призводить до компенсаторної тахікардії для підтримки СВ [69]. Такі зміни завершуються можливим роз'єднанням ПШ-ЛА та клінічними проявами недостатності ПШ.

ВИСНОВОК

ППГ – це тяжке легенево-судинне захворювання, спричинене патологією печінки, з поганою реакцією на лікування та низькою довгостроковою виживаністю, яке зустрічається у 5-6% усіх пацієнтів із ПГ. Механізми розвитку залежать як від тяжкості ураження печінки, так і від адаптації серця до змін у легеневих судинах, але недостатньо вивчені та продовжують бути предметом активних досліджень. Розвиток ППГ не залежить від етіології ПГ. Анатомо-патологічний вигляд легеневих судин пацієнтів з ППГ представлений мускуляризацією артерій малого калібру, гіпертрофією медіа з фіброзом інтими або без нього, плексиформними ураженнями та тромбозом *in situ*. Ремоделювання легеневих судин, мабуть, є результатом атаки на легеневий ендотелій різними механізмами, індукованими ПГ, можливим цирозом печінки та запаленням. Крім того, гіперкінетичний синдром, наявний на ранніх стадіях захворювання, може брати участь в активації легеневого ендотелію за допомогою механізму напруги зсуву. Аномалії легеневих судин прогресивно призводять до збільшення легеневого судинного опору і правобічної серцевої недостатності. Проте гіпервикид серця, пов'язаний з ПГ, є дуже поширеним явищем, і лише у невеликої кількості пацієнтів розвивається ППГ, що свідчить про участь інших генетичних факторів.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

S. Chooklin, S. Chuklin

PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF PORTOPULMONARY HYPERTENSION: ENGLISH-LANGUAGE LITERATURE REVIEW

*Saint Paraskeva Medical Center, Lviv;
e-mail: chooklin_serge@hotmail.com*

Portopulmonary hypertension (PPH) is the coexistence of pulmonary arterial hypertension (PAH) and portal hypertension in patients with or without cirrhosis. PAH may develop in 2-6% of patients with portal hypertension and is the result of complex pathophysiological interactions between the portal and pulmonary circulations. The pathogenic mechanisms are unknown and depend both on the underlying severity of the liver disease and on the adaptation of the heart to the disease of the pulmonary vessels. Various pathophysiological aspects appear to be involved in the development of PPH, including angiogenesis, genetics, humoral changes, and inflammation with increased pulmonary phagocytosis. Female gender and estrogen metabolism with elevated estrogen levels are associated with the development of PPH. Of particular interest is the activation of powerful local vasoconstrictor systems, the imbalance between vasoconstrictors and vasodilators, which contributes to the narrowing of pulmonary vessels. Increased pulmonary blood flow causing shear stress can lead to endothelial damage and dysfunction with vasoconstriction and progressive vascular remodeling. However, only a small number of patients develop PPH, which indicates the involvement of other factors. Therefore, other numerous theories have been proposed that require further study.

Key words: portopulmonary hypertension; pathophysiology; vascular remodeling; vasoconstrictors; hyperdynamic circulation.

REFERENCES

1. Peppas S, Nagraj S, Koutsias G, Kladas M, Archontakis-Barakakis P, Schizas D, Giannakoulas G, Palaiodimos L, Kokkinidis DG. Portopulmonary hypertension: A review of the current literature. *Heart Lung Circ.* 2022;31(9):1191-202.
2. Cartin-Ceba R, Krowka MJ. Pulmonary complications of portal hypertension. *Clin Liver Dis.* 2019;23(4):683-711.
3. Atsukawa M, Tsubota A, Hatano M, Kondo C, Shioda

- K, Ohno H, et al. Prevalence and characteristics of portopulmonary hypertension in cirrhotic patients who underwent both hepatic vein and pulmonary artery catheterization. *Hepatol Res.* 2020;50(11):1244-54.
4. Sithamparanathan S, Nair A, Thirugnanasothy L, Coghlan JG, Condliffe R, Dimopoulos K, et al. National Pulmonary Hypertension Service Research Collaboration of the United Kingdom and Ireland. Survival in portopulmonary hypertension: outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(7):770-9.
 5. Takahashi Y, Yamamoto K, Sakao S, Takeuchi T, Suda R, Tanabe N, Tatsumi K. The clinical characteristics, treatment, and survival of portopulmonary hypertension in Japan. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):89.
 6. Thomas C, Glineskii V, de Jesus PV, Sahay S. Portopulmonary hypertension: from bench to bedside. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:569413.
 7. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801913.
 8. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry. *Chest.* 2012;142(2):448-56.
 9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1023-30.
 10. Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H, Popelova J, Ambroz D, Zatocil T, Votavova R, Polacek P, Maresova J, Aschermann M, Brabec P, Dusek L, Linhart A. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med.* 2014;14:45.
 11. Tamura Y, Tamura Y, Taniguchi Y, Tsujino I, Inami T, Matsubara H, et al. Japan Pulmonary Hypertension Registry Network. Clinical management and outcomes of patients with portopulmonary hypertension enrolled in the Japanese multicenter registry. *Circ Rep.* 2022;4(11):542-9.
 12. Tamura Y, Tamura Y, Taniguchi Y, Atsukawa M. Current clinical understanding and effectiveness of portopulmonary hypertension treatment. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1142836.
 13. Burger, CD, DuBrock, HM, Cartin-Ceba, R, Moss, JE, Shapiro, BP, and Frantz, RP. Topic-based, recent literature review on pulmonary hypertension. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(12):3109-21.
 14. Benz F, Mohr R, Tacke F, Roderburg C. Pulmonary complications in patients with liver cirrhosis. *J Transl Int Med.* 2020;8(3):150-8.
 15. Chhabria MS, Boppana LKT, Manek G, Tonelli AR. Portopulmonary hypertension: A focused review for the internist. *Cleve Clin J Med.* 2023;90(10):632-9.
 16. Shah AJ, Vorla M, Kalra DK. Molecular pathways in pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):10001.
 17. Laleman W, Praktiknjo M, Lauridsen MM, Bonne L, Vanderschueren E, Verslype C, Krag A, Trebicka J, Maleux G. Closing spontaneous portosystemic shunts in cirrhosis: Does it make sense? Does it work? What does it take? *Metab Brain Dis.* 2023;38(5):1717-28.
 18. Zardi EM, Zardi DM, Giorgi C, Chin D, Dobrina A. Portopulmonary hypertension and hepatorenal syndrome. Two faces of the same coin. *Eur J Int Med.* 2017;43:22-7.
 19. Shenoda B, Boselli J. Vascular syndromes in liver cirrhosis. *Clin J Gastroenterol.* 2019;12(5):387-97.
 20. Duarte AG, Hoang V, Boroumand N, Campbell G, Kuo YF, Haque A. Immunohistochemical profile of the pulmonary vasculature in subjects with cirrhosis and histopathologic evidence of pulmonary vascular disease: An autopsy study. *Respir Med.* 2022;202:106969.
 21. Huertas A, Guignabert C, Barberà JA, Bärtzsch P, Bhattacharya J, Bhattacharya S, Bonsignore MR, Dewachter L, Dinh-Xuan AT, Dorfmueller P, Gladwin MT, Humbert M, Kotsimbos T, Vassilakopoulos T, Sanchez O, Savale L, Testa U, Wilkins MR. Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases: highlights from basic research to therapy. *Eur Respir J.* 2018;51(4):1700745.
 22. Ezhilarasan D. Endothelin-1 in portal hypertension: the intricate role of hepatic stellate cells. *Exp Biol Med.* 2020;245(16):1504-12.
 23. Tokushige K, Kogiso T, Egawa H. Current therapy and liver transplantation for portopulmonary hypertension in Japan. *J Clin Med.* 2023;12(2):562.
 24. Browatzki M, Schmidt J, Kübler W, Kranzhöfer R. Endothelin-1 induces interleukin-6 release via activation of the transcription factor NF-kappaB in human vascular smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol.* 2000;95(2):98-105.
 25. MacLean MMR. The serotonin hypothesis in pulmonary hypertension revisited: targets for novel therapies (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ.* 2018;8(2):2045894018759125.
 26. Oh Y, Park K, Jung S, Choi M, Kim T, Lee Y, Choi JY, Kim YH, Jung SY, Hong J. Inhalable nitric oxide delivery systems for pulmonary arterial hypertension treatment. *Small.* 2023:e2308936.
 27. Rochon ER, Krowka MJ, Bartolome S, Heresi GA, Bull T, Roberts K, Hemnes A, Forde KA, Krok KL, Patel M, Lin G, McNeil M, Al-Naamani N, Roman BL, Yu PB, Fallon MB, Gladwin MT, Kawut SM. MP9/10 in pulmonary vascular complications of liver disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1575-8.
 28. Nikolic I, Yung LM, Yang P, Malhotra R, Paskin-Flerlage SD, Dinter T, et al. Bone morphogenetic protein 9 is a mechanistic biomarker of portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(7):891-902.
 29. Kotani K, Kawada N. Recent advances in the pathogenesis

- and clinical evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Gut Liver*. 2024;18(1):27-39.
30. Talwalkar JA, Swanson KL, Krowka MJ, Andrews JC, Kamath PS. Prevalence of spontaneous portosystemic shunts in patients with portopulmonary hypertension and effect on treatment. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1673-9.
 31. Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C, Verhelst X, Van Vlierberghe H, Colle I. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int*. 2015;35(6):1646-60.
 32. Savale L, Watherald J, Sitbon O. Portopulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(5):651-61.
 33. Szulcek R, Happé CM, Rol N, Fontijn RD, Dickhoff C, Hartemink KJ, Grünberg K, Tu L, Timens W, Nossent GD, Paul MA, Leyen TA, Horrevoets AJ, de Man FS, Guignabert C, Yu PB, Vonk-Noordegraaf A, van Nieuw Amerongen GP, Bogaard HJ. Delayed microvascular shear adaptation in pulmonary arterial hypertension. Role of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 cleavage. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(12):1410-20.
 34. Chi PL, Cheng CC, Hung CC, Wang MT, Liu HY, Ke MW, Shen MC, Lin KC, Kuo SH, Hsieh PP, Wann SR, Huang WC. MMP-10 from M1 macrophages promotes pulmonary vascular remodeling and pulmonary arterial hypertension. *Int J Biol Sci*. 2022;18(1):331-48.
 35. Evans CE, Cober ND, Dai Z, Stewart DJ, Zhao YY. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2021;58(3):2003957.
 36. Guignabert C, Tu L, Girerd B, Ricard N, Huertas A, Montani D, Humbert M. New molecular targets of pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2015;147(2):529-37.
 37. van der Feen DE, Bossers GPL, Hagdorn QAJ, Moonen JR, Kurakula K, Szulcek R, Chappell J, Vallania F, Donato M, Kok K, Kohli JS, Petersen AH, van Leusden T, Demaria M, Goumans MTH, De Boer RA, Khatri P, Rabinovitch M, Berger RMF, Bartelds B. Cellular senescence impairs the reversibility of pulmonary arterial hypertension. *Sci Transl Med*. 2020;12(554):eaaw4974.
 38. Frump AL, Albrecht M, Yakubov B, Breuils-Bonnet S, Nadeau V, Tremblay E, Potus F, Omura J, Cook T, Fisher A, Rodriguez B, Brown RD, Stenmark KR, Rubinstein CD, Krentz K, Tabima DM, Li R, Sun X, Chesler NC, Provencher S, Bonnet S, Lahm T. 17 β -Estradiol and estrogen receptor α protect right ventricular function in pulmonary hypertension via BMPR2 and apelin. *J Clin Invest*. 2021;131(6):e129433.
 39. Solinc J, Raimbault-Machado J, Dierick F, El Bernoussi L, Tu L, Thuillet R, Mougnot N, Hoareau-Coudert B, Monceau V, Pavoine C, Atassi F, Sassoon D, Marazzi G, Harvey RP, Schofield P, Christ D, Humbert M, Guignabert C, Soubrier F, Nadaud S. Platelet-derived growth factor receptor type α activation drives pulmonary vascular remodeling via progenitor cell proliferation and induces pulmonary hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(7):e023021.
 40. Huber LC, Bye H, Brock M. Swiss society of pulmonary hypertension. The pathogenesis of pulmonary hypertension – an update. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14202.
 41. Weinfürter K, Forde K. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: current status and implications for liver transplantation. *Curr Hepatol Rep*. 2020;19(3):174-85.
 42. Rodríguez-Almendros N, Toapanta-Yanchapaxi LN, Aguirre Valadez J, Espinola Zavaleta N, Muñoz-Martínez SG, García-Juárez I. Portopulmonary hypertension: Updated review. *Arch Cardiol Mex (Spanish)*. 2018;88(1):25-38.
 43. Bart NK, Liu K, Kotlyar E, Keogh AM. Portopulmonary hypertension: The interplay between the liver and pulmonary arteries. *Heart Lung Circ*. 2022;31(9):1185-7.
 44. Pratim Das P, Medhi S. Role of inflammasomes and cytokines in immune dysfunction of liver cirrhosis. *Cytokine*. 2023;170:156347.
 45. Simpson CE, Chen JY, Damico RL, Hassoun PM, Martin LJ, Yang J, Nies M, Griffiths M, Vaidya RD, Brandal S, Pauciuolo MW, Lutz KA, Coleman AW, Austin ED, Ivy DD, Nichols WC, Everett AD. Cellular sources of interleukin-6 and associations with clinical phenotypes and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901761.
 46. Tamura Y, Phan C, Tu L, Le Hiress M, Thuillet R, Jutant EM, Fadel E, Savale L, Huertas A, Humbert M, Guignabert C. Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2018;128(5):1956-70.
 47. Toshner M, Rothman A. IL-6 in pulmonary hypertension: why novel is not always best. *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000314.
 48. Hu Y, Chi L, Kuebler WM, Goldenberg NM. Perivascular inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Cells*. 2020;9(11):2338.
 49. Edwards BS, Weir EK, Edwards WD, Ludwig J, Dykoski RK, Edwards JE. Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(6):1233-8.
 50. Matsubara O, Nakamura T, Uehara T, Kasuga T. Histometrical investigation of the pulmonary artery in severe hepatic disease. *J Pathol*. 1984;143(1):31-7.
 51. Al-Naamani N, Krowka MJ, Forde KA, Krok KL, Feng R, Heresi GA, Dweik RA, Bartolome S, Bull TM, Roberts KE, Austin ED, Hennes AR, Patel MJ, Oh JK, Lin G, Doyle MF, Denver N, Andrew R, MacLean MR, Fallon MB, Kawut SM. Estrogen signaling and portopulmonary hypertension: the pulmonary vascular complications of liver disease study (PVCLD2). *Hepatology*. 2021;73(2):726-37.
 52. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, Tighiouart H, Knowles JA, Rabinowitz D, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Kawut SM. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver

- disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(9):835-42.
53. Morris H, Denver N, Gaw R, Labazi H, Mair K, MacLean MR. Sex differences in pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2021;42(1):217-28.
 54. Chan SY, Rubin LJ. Metabolic dysfunction in pulmonary hypertension: from basic science to clinical practice. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170094.
 55. Agrawal V, Lahm T, Hansmann G, Hemnes AR. Molecular mechanisms of right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension: focus on the coronary vasculature, sex hormones, and glucose/lipid metabolism. *Cardiovascul Diagn Ther.* 2020;10(5):1522-40.
 56. Archer SL. Pyruvate kinase and warburg metabolism in pulmonary arterial hypertension: Uncoupled glycolysis and the cancer-like phenotype of pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2017;136(25):2486-90.
 57. Colon Hidalgo D, Elajaili H, Suliman H, George MP, Delaney C, Nozik E. Metabolism. Mitochondrial dysfunction, and redox homeostasis in pulmonary hypertension. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(2):428.
 58. Xu W, Janocha AJ, Erzurum SC. Metabolism in pulmonary hypertension. *Annu Rev Physiol.* 2021;83:551-6.
 59. Hernandez-Saavedra D, Sanders L, Freeman S, Reisz JA, Lee MH, Mickael C, Kumar R, Kassa B, Gu S, D' Alessandro A, Stenmark KR, Tudor RM, Graham BB. Publisher correction: stable isotope metabolomics of pulmonary artery smooth muscle and endothelial cells in pulmonary hypertension and with TGF-beta treatment. *Sci Rep.* 2020;10(1):4349.
 60. Dai J, Zhou Q, Chen J, Rexius-Hall ML, Rehman J, Zhou G. Alpha-enolase regulates the malignant phenotype of pulmonary artery smooth muscle cells via the AMPK-akt pathway. *Nat Commun.* 2018;9(1):3850.
 61. Cao Y, Zhang X, Wang L, Yang Q, Ma Q, Xu J, et al. PFKFB3-mediated endothelial glycolysis promotes pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(27):13394-403.
 62. Xu W, Comhair SAA, Chen R, Hu B, Hou Y, Zhou Y, Mavrakakis LA, Janocha AJ, Li L, Zhang D, Willard BB, Asosingh K, Cheng F, Erzurum SC. Integrative proteomics and phosphoproteomics in pulmonary arterial hypertension. *Sci Rep.* 2019;9(1):18623.
 63. Ryan JJ, Archer SL. Emerging concepts in the molecular basis of pulmonary arterial hypertension: Part I: metabolic plasticity and mitochondrial dynamics in the pulmonary circulation and right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2015;131(19):1691-702.
 64. Hester J, Ventetuolo C, Lahm T. Sex, gender, and sex hormones in pulmonary hypertension and right ventricular failure. *Compr Physiol.* 2019;10(1):125-70.
 65. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, Taichman DB, Horn EM, Zacks S, Kaplowitz N, Brown RS Jr, Fallon MB. Pulmonary vascular complications of liver disease study group. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology.* 2008;48(1):196-203.
 66. DuBrock HM, Cartin-Ceba R, Channick RN, Kawut SM, Krowka MJ. Sex differences in portopulmonary hypertension. *Chest.* 2021;159(1):328-36.
 67. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, Kawut SM, Langleben D, Lumens J, Naeije R. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801900.
 68. Vaidy A, O'Corragain O, Vaidya A. Diagnosis and management of pulmonary hypertension and right ventricular failure in the cardiovascular intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2024;40(1):121-35.
 69. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(2):236-43.

*Матеріал надійшов
до редакції 05.02.2024*