

Гепатопульмональный синдром

С.Н.Авдеев✉

ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Гепатопульмональный синдром (ГПС) является частым осложнением терминальных заболеваний печени. В основе ГПС лежит развитие дилатации легочных сосудов в ответ на повышение концентрации циркулирующих вазоактивных субстанций. Для постановки диагноза ГПС необходима триада признаков: заболевание печени и/или портальная гипертензия, дилатация легочных сосудов и гипоксемия. Основными лечебными мероприятиями при ГПС являются кислородотерапия и ортотопическая трансплантация печени.

Ключевые слова: гепатопульмональный синдром, гипоксемия, цирроз печени.

✉serg_avdeev@list.ru

Для цитирования: Авдеев С.Н. Гепатопульмональный синдром. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 30–35.

Hepatopulmonary syndrome

S.N.Avdeev✉

Scientific-Research Institute of Pulmonology. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a frequent complication of terminal liver disease. The HPS is based on the development of pulmonary vascular dilatation in response to the increase in the concentration of circulating vasoactive substances. To diagnose with HPS, the triad of symptoms is required: liver disease and/or portal hypertension, pulmonary vascular dilatation, and hypoxemia. The main therapeutic measures in HPS are the oxygen therapy and orthotopic liver transplantation.

Key words: hepatopulmonary syndrome, hypoxemia, cirrhosis of the liver.

✉serg_avdeev@list.ru

For citation: Avdeev S.N. Hepatopulmonary syndrome. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 30–35.

Введение

Гепатопульмональный синдром (ГПС) включает себя триаду признаков: 1) заболевание печени и/или портальная гипертензия; 2) дилатация легочных сосудов; 3) гипоксемия (парциальное давление кислорода в артериальной крови – $PaO_2 < 70$ мм рт. ст.) при отсутствии кардиореспираторных заболеваний [1]. Распространенность ГПС у больных циррозом печени варьирует от 4 [2] до 47% [3]. Такой широкий разброс в показателях распространенности ГПС может быть объяснен разными критериями определения артериальной гипоксемии в различных исследованиях. ГПС по своей природе является патологией легочных сосудов, которая приводит к значимому ухудшению качества жизни и выживаемости пациентов с заболеваниями печени [4–6].

Впервые взаимосвязь между заболеваниями печени и легких была отмечена M.Fluckiger [7], описавшим клиническое наблюдение пациента с сочетанием цирроза печени, цианозом и изменением концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек». Приблизительно через 100 лет T.Kennedy и R.Knudson [8] описали ГПС как клинико-патологическое состояние, включающее гипоксемию и дилатацию внутрилегочных сосудов. Следует также отметить, что развитие ГПС не зависит от выраженности патологии печени, т.е. ГПС может быть обнаружен у пациентов с незначительными заболеваниями печени [9].

Клиническая картина

Клиническая картина ГПС включает в себя в первую очередь респираторные признаки и симптомы. Наиболее частой жалобой пациентов с ГПС является одышка, однако ее выраженность значительно варьирует. Кроме того, у больных циррозом причинами одышки могут быть асцит, атрофия и слабость поперечно-полосатых мышц, в том числе и дыхательных, сопутствующая патология со стороны сердца и легких. Довольно специфичным признаком ГПС является платипноэ, т.е. усиление одышки в вертикальном положении (или сидя), и уменьшение – в положении лежа. Нередко платипноэ сопровождается ортодеоксией, т.е. снижением артериальной оксигенации в вертикальном положении [10]. Ортодеоксией принято считать уменьшение PaO_2 на 5% и более, или на 4 мм рт. ст. и более, при переходе больного из горизонтального положения в верти-

кальное [11]. В основе ортодеоксии лежит преимущественная перфузия базальных отделов легких, т.е. внутрилегочное шунтирование крови возрастает, когда пациент находится в вертикальном положении [12]. Кроме респираторных признаков, у большинства больных с ГПС также обнаруживают симптомы и признаки хронических заболеваний печени.

A.Alizadeh и соавт. [13] при изучении когорты 54 пациентов с циррозом печени обнаружили клинически выраженный ГПС у 10 (18,5%) больных и субклиническую форму ГПС – у 7 (13%). Жалобы на одышку предъявляли все пациенты с ГПС, и у 90% был выявлен цианоз. Изменение концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» имело высшую положительную предсказательную ценность (75%), а одышка – высшую отрицательную предсказательную ценность (100%) для ГПС.

Типичной находкой у больных с ГПС являются сосудистые телеангиэктазии («звездочки» или «паучки») на коже верхней половины туловища [14, 15]. R.Rodriguez-Roisin и соавт. [16] отметили достоверную взаимосвязь между выраженностью сосудистых телеангиэктазий и дилатацией легочных сосудов, возможно, «звездочки» являются кожным маркером дилатации легочных сосудов.

Течение заболевания

Прогноз больных с ГПС довольно плохой. По данным проспективного исследования P.Schenk и соавт., наличие ГПС стало основным независимым фактором летального исхода у больных циррозом печени [17]. В данном исследовании медиана выживаемости пациентов с ГПС составила 10,6 мес, в то время как у больных без ГПС – 40,8 мес. За период в течение 2,5 года летальность среди пациентов с ГПС составила 63%. Ведущей причиной смерти больных был геморрагический шок вследствие желудочно-кишечного кровотечения.

В другом ретроспективном исследовании, включавшем 22 пациента с ГПС, летальность за те же сроки наблюдения (2,5 года после установления диагноза) составила 41% [18]. На выживаемость больных с ГПС прямое влияние оказывает выраженность артериальной гипоксемии. В исследовании «случай–контроль», включавшем 61 пациента с ГПС, K.Swanson и соавт. [4] продемонстрировали более высокую летальность больных при более выраженной гипоксемии – $PaO_2 \leq 50$ мм рт. ст.

Патогенез

Патогенез ГПС изучен недостаточно. Морфологической основой ГПС является дилатация микроциркуляторного звена системы легочного кровообращения. Дилатация легочных сосудов приводит к нарушению вентиляционно-перфузионного (V/Q) баланса, анатомическому и функциональному внутрилегочному шунтированию крови и развитию гипоксемии.

Еще в прошлом веке многие исследователи предполагали, что функциональная вазодилатация сосудов легочного кровотока связана с неадекватным синтезом или метаболизмом поврежденной печенью вазоактивных субстанций [19–21].

В настоящее время предполагается, что среди данных вазоактивных агентов важнейшее значение имеет оксид азота (NO). В нескольких исследованиях отмечено, что у больных с ГПС повышен уровень NO в выдыхаемом воздухе (отражение продукции в легких), но после трансплантации печени происходит его снижение до нормальных значений [22, 23]. У пациентов с ГПС в системе легочной микроциркуляции обнаружены повышенные экспрессии как эндотелиальной NO-синтазы, так и индуцибельной NO-синтазы [24, 25].

Более того, в одной из работ было показано, что ингибирование продукции NO с помощью препарата NG-LNAME у больных с ГПС приводит к временному улучшению толерантности к физическим нагрузкам и повышению PaO_2 [26]. В другом небольшом исследовании, включавшем 7 пациентов с циррозом и ГПС, однократное назначение метиленового синего – ингибитора влияния NO на растворимую гуанилатциклазу – привело к достоверному улучшению показателей газообмена и повышению легочного сосудистого сопротивления [27].

Причиной избыточной легочной вазодилатации также может быть и кишечная эндотоксемия, развивающаяся вследствие энтеральной транслокации грамотрицательных бактерий в условиях портальной гипертензии. В свою очередь, кишечная эндотоксемия приводит к повышенному высвобождению NO и повышенной продукции фактора некроза опухоли (ФНО- α) [28]. В одном исследовании было отмечено улучшение оксигенации у больных с ГПС после курса антибиотикотерапии [29].

В других исследованиях, посвященных ГПС, также отмечено, что определенным вклад в развитие вазодилатации легочных сосудов могут вносить такие факторы, как вазоактивный интестинальный пептид, субстанция P, предсердный натрийуретический пептид [30–32].

Однако вазодилатация не является единственным механизмом развития ГПС. В недавно проведенном исследовании было показано, что назначение ингаляционного L-NAME у 10 пациентов с ГПС привело к уменьшению легочной и системной вазодилатации, но не к улучшению V/Q дисбаланса и артериальной гипоксемии [33]. Таким образом, результаты данной работы свидетельствуют о том, что деоксигенация у больных с ГПС связана не только с продолжающимся вазодилаторным эффектом повышенных концентраций NO. Действительно, одни только вазодилаторы не в состоянии привести к более чем 10-кратному увеличению диаметра легочных капилляров при ГПС, особенно если учесть, что нормальные легочные капилляры содержат очень мало гладкомышечных клеток [34].

Относительно недавно появилась новая гипотеза развития ГПС, согласно которой для легочной микроциркуляции у больных циррозом печени характерна сниженная гипоксическая легочная сосудистая вазоконстрикция, что и приводит к дилатации легочных сосудов [33, 34].

Механизмы гипоксемии

Дилатация легочных сосудов является основной причиной развития гипоксемии у пациентов с заболеваниями

печени [35, 36]. Наличие множественных внутрилегочных артериовенозных анастомозов у пациента с ювенильным циррозом печени и цианозом было впервые описано R.Rydel и F.Hoffbauer [37]. Впоследствии дилатация легочных сосудов на уровне артериол и капилляров у больных циррозом печени была подтверждена рентгенологическим методом при использовании контрастного материала [38].

В норме диаметр капилляров в альвеолярной перегородке составляет около 7–15 микрон [35] и частицы размера более 15 микрон обычно задерживаются в легочных сосудах. В нескольких исследованиях было показано, что макроагрегаты альбумина, меченные радиоактивной меткой, размерами более 20 микрон при наличии дилатации легочных сосудов проходят через них и попадают в системную циркуляцию [39–41]. Доказано, что при дилатации легочных сосудов диаметр легочных капилляров может быть равен 500 микрон [42].

В основе гипоксемии лежат три механизма: вентиляционно-перфузионный дисбаланс (дилатация легочных сосудов приводит к повышенной перфузии); диффузионно-перфузионный дисбаланс (при дилатации легочных артериол происходит увеличение дистанции транспорта кислорода – O_2 от альвеолы до эритроцита) и шунт [43]. Диффузионно-перфузионный (D/Q) дисбаланс является уникальным механизмом гипоксемии, так как встречается только при ГПС [35]. Сутью данного механизма является то, что при расширении легочных капилляров увеличивается дистанция транспорта O_2 от альвеолы до центра капилляра, где проходит основной поток эритроцитов, содержащих гемоглобин, и таким образом неадекватная оксигенация гемоглобина приводит к развитию системной гипоксемии (рис. 1).

Физическая нагрузка у больных с ГПС сокращает время транзита O_2 и увеличивает функциональный шунт, что еще больше усугубляет гипоксемию [44].

Кислородотерапия способна компенсировать гипоксемию вследствие D/Q- и V/Q-дисбаланса, в то время как она малоэффективна при гипоксемии вследствие шунта.

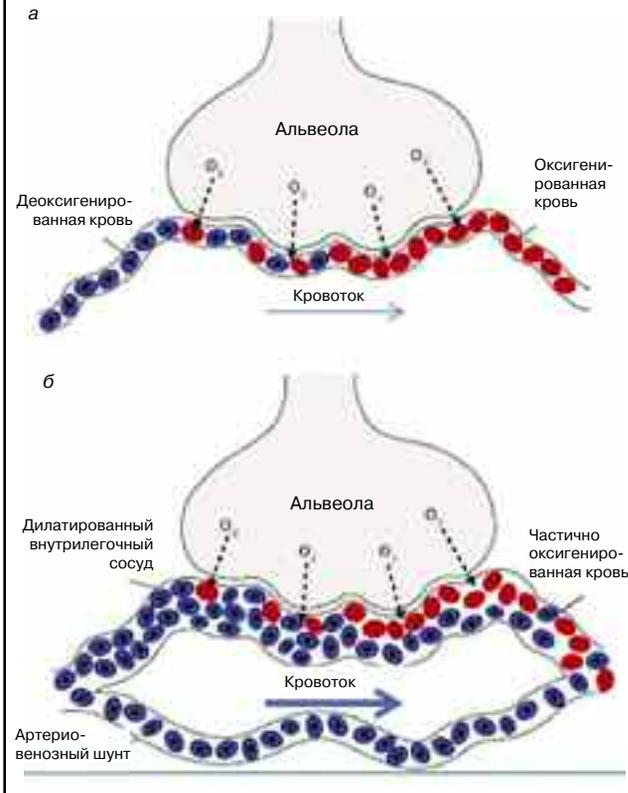
С точки зрения морфологических изменений в системе легочного кровообращения, ГПС может быть разделен на две группы [45]. Первый тип ГПС является наиболее часто встречающимся паттерном заболевания, характеризуется более диффузным поражением легочных сосудов, больные положительно отвечают на ингаляцию 100% O_2 . В противоположность этому для 2-го типа ГПС характерны более локальные изменения в виде артерио-венозных сообщений и плохой ответ на ингаляцию 100% O_2 .

Диагноз

При обследовании больного циррозом печени и гипоксемией необходимо исключение других возможных причин гипоксемии, таких как ателектаз легких, асцит, плевральный трансудат, хроническая обструктивная болезнь легких и др. Тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр могут помочь в выяснении причин одышки у пациентов с заболеваниями печени.

Газовый анализ артериальной крови является «золотым стандартом» оценки гипоксемии. P.Schenk и соавт. отметили, что в разных исследованиях были использованы различные критерии гипоксемии [46]. Применение разнообразных пороговых значений гипоксемии привело к тому, что статистика распространенности ГПС у пациентов с циррозом печени в разных исследованиях довольно сильно варьирует. Авторы данного исследования показали, что при выборе в качестве критерия гипоксемии значения $\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст. или ниже границ возрастной нормы диагноз ГПС является наиболее достоверным при условии отсутствия сопутствующих кардиореспираторных заболеваний. Гипоксемия у больных с ГПС обычно прогрессирует, и ее тяжесть не коррелирует с тяжестью заболевания печени.

Рис. 1. Патопизиология нарушения газообмена при ГПС:
а – газообменная единица здорового легкого: O_2 диффундирует из нормальной альвеолы в легочный капилляр;
б – газообменная единица при ГПС, где дилатация внутрилегочных капилляров приводит к ограничению диффузии O_2 из нормальных альвеол, что приводит к неполной оксигенации крови. Эта ситуация ухудшается при наличии ускорения кровотока и шунтирования вследствие прямых артериовенозных сообщений.

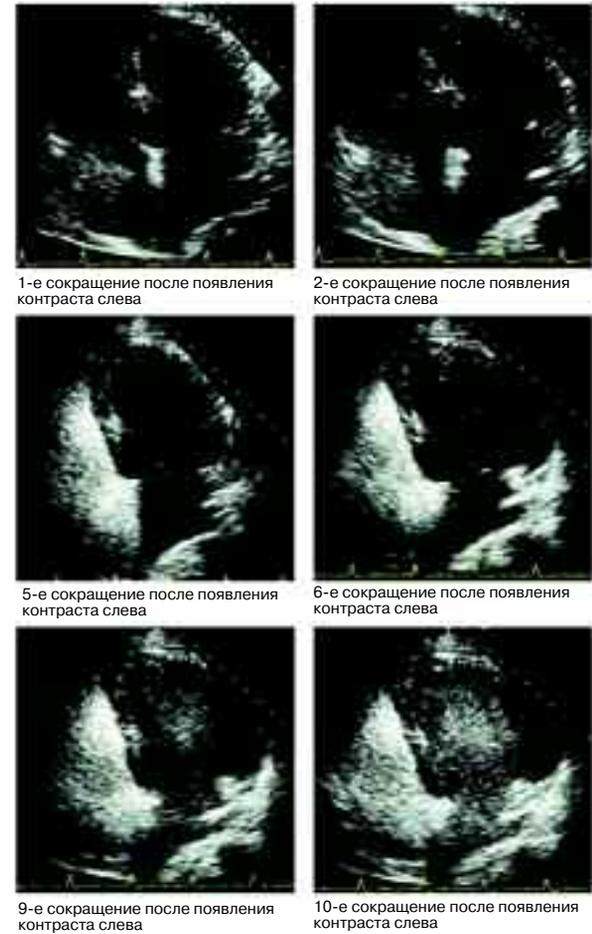


Наилучшим инструментом скрининга гипоксемии у пациентов с заболеваниями печени является альвеоло-артериальный градиент – $P(A-a)O_2$ [47]. Расширение $P(A-a)O_2$ обнаруживают раньше, чем происходит снижение PaO_2 . V.Li и соавт. в своем проспективном исследовании показали, что $P(A-a)O_2$ является более надежным показателем для диагностики ГПС по сравнению с PaO_2 даже у пациентов с уже имеющейся гипоксемией [15]. Кроме того, диагностическая аккуратность $P(A-a)O_2$ (91%) для диагноза ГПС была существенно выше по сравнению с диффузионной способностью легких (41%) [15]. Классификация ГПС по степени тяжести, основанная на показателях PaO_2 и $P(A-a)O_2$, представлена в таблице.

Если у больного циррозом обнаружены изменения показателей газообмена, то использование методов имидж-диагностики и функциональных легочных тестов позволяет установить их причину. Для оценки дилатации легочных сосудов и функционального шунта в клинической практике используются следующие методы: двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) с контрастным усилением, перфузионная сцинтиграфия легких с применением макроагрегатов альбумина, меченого ^{99m}Tc , ангиопульмонография и проба с ингаляцией 100% O_2 .

Основным и наиболее доступным методом выявления дилатации легочных сосудов является ЭхоКГ с контрастным усилением [48]. Данный метод дает возможность полуколичественной оценки выраженности дилатации легочных сосудов, в также дифференцировать внутрилегочный и внутрисердечный шунты. В качестве контраста чаще всего используются микропузырьки воздуха, получаемые при взбалтывании физиологического раствора, их диаметр составляет около 15–20 микрон [49]. В норме микропузырьки задерживаются и абсорбируются в микроцирку-

Рис. 2. ЭхоКГ-изображения с пузырьковым контрастом. Контраст виден в левых камерах сердца только через 6 сокращений после попадания в правые камеры сердца (J. Offer и соавт., 2015) [48].



ляторном русле легких. При наличии внутрикardiального шунта справа налево микропузырьки появляются в левых камерах в течение трех сердечных циклов после их инфузии [50]. У пациентов с ГПС микропузырьки видны в левых камерах после 3-го сокращения, обычно между 3 и 9-м сердечными циклами (рис. 2).

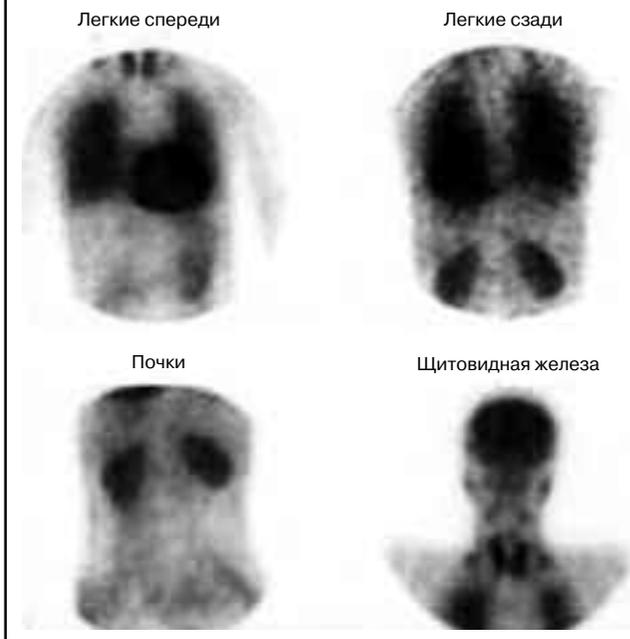
ЭхоКГ также позволяет выявить и другие косвенные признаки ГПС, например диастолическую дисфункцию правого желудочка, которая довольно часто встречается у больных с ГПС [51]. Кроме того, простым и доступным Эхо-признаком ГПС у пациентов с циррозом печени является увеличение объема левого предсердия на 50 мл и более [52].

Однако использование ЭхоКГ с контрастным усилением для диагностики ГПС имеет ряд ограничений [53]. В первую очередь данный метод не позволяет дать количественную оценку шунтирования. Кроме того, ЭхоКГ с контрастным усилением не в состоянии дифференцировать между дилатацией легочных сосудов и артериовенозными анастомозами. И наконец, результаты ЭхоКГ-исследования обладают невысокой специфичностью, так как положительная проба с контрастом может быть обнаружена и у

Определение тяжести ГПС [47]

Стадия	$P(A-a)O_2$, мм рт. ст.	PaO_2 , мм рт. ст.
Легкая	≥ 15	≥ 80
Среднетяжелая	≥ 15	< 80 и ≥ 60
Тяжелая	≥ 15	< 60 и ≥ 50
Очень тяжелая	≥ 15	< 50

Рис. 3. Перфузионная сцинтиграфия легких с использованием макроагрегатов альбумина, меченого ^{99m}Tc : «задержка» макроагрегатов альбумина в почках и головном мозге.



больных с нормальными значениями газов крови, т.е. при отсутствии критериев ГПС [3].

Перфузионная сцинтиграфия легких с использованием макроагрегатов альбумина, меченого ^{99m}Tc , является более сложным методом с точки зрения интерпретации результатов, так как зависит от мнения специалиста, проводящего исследование. Перфузионная сцинтиграфия легких позволяет дать количественную оценку величине внутрилегочного шунта [54]. При отсутствии патологии макроагрегаты альбумина размерами более 20 микрон задерживаются в микроциркуляторном русле легких, но у больных с внутрисердечным или внутрилегочным шунтированием эти частицы выходят в системную циркуляцию и могут «задерживаться» в некоторых органах, в первую очередь почках, селезенке и головном мозге (рис. 3).

В норме в головном мозге задерживается не более 5% изотопов, а при ГПС – более 6%. Как и ЭхоКГ, изотопный метод не позволяет различить внутрисердечный или внутрилегочный шунты. По данным недавно проведенного исследования M.Ferreira и соавт., сцинтиграфический метод обычно переоценивает истинный шунт [55].

Ангиопульмонография обычно используется у больных с плохим ответом на 100% O_2 , т.е. при повышении PaO_2 до уровня менее 300 мм рт. ст. [49]. Данный инвазивный метод позволяет выявить анатомический тип ГПС. Для 1-го типа ГПС характерны изменения сосудов в виде дилатации прекапиллярных артериол без артериовенозных анастомозов, а для 2-го типа – локальные артериовенозные сообщения [56, 57]. Ангиографическая картина при 1-м типе ГПС может варьировать от минимальных изменений до распространенных диффузных «паукообразных» или «губкоподобных» изменений [18, 58]. Пациенты с диффузными сосудистыми изменениями плохо отвечают на 100% O_2 [18]. У больных со 2-м типом ГПС для закрытия артериовенозных сообщений может быть проведена их эмболизация [57, 59].

При рентгенографии грудной клетки у пациентов с ГПС обычно выявляют двусторонние ретикулярные изменения в базальных отделах, легочные объемы, как правило, не изменены. Данная картина отмечается у 5–13,8% пациентов с хроническими заболеваниями печени и у 46–100% с доказанным ГПС [60]. При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки у больных с ГПС типичной находкой яв-

Рис. 4. ГПС у мужчины 61 года. На КТ легких в нижних отделах видны расширенные дистальные артерии.



ляется дилатация легочных артерий, как правило, также в базальных отделах легких (рис. 4).

В норме легочные артерии на КТ не видны, но у больных с ГПС они достаточно легко визуализируются в субплевральных отделах. Диаметр дистальных сегментарных артерий у больных с ГПС может в 2 раза превосходить диаметр сопровождающих их бронхов [61]. Именно расширенные легочные сосуды являются причиной тех изменений, которые обнаруживают на рентгенограммах грудной клетки у пациентов с ГПС.

Терапия

Следует признать, что в настоящее время не существует эффективной медикаментозной терапии ГПС.

Как уже говорилось, для терапии ГПС у отдельных больных использовались антагонисты NO, такие как NG-nitro-L-arginine-methylester (L-NAME) и метиленовый синий, и данные препараты приводили к небольшому улучшению газообмена [10, 27]. Кроме того, использовались аналоги соматостатина, ингибиторы циклооксигеназы, глюкокортикостероиды, циклофосфамид, однако результаты терапии данными препаратами оказались разочаровывающими [18, 62, 63].

У ряда пациентов с ГПС может быть эффективной терапия альмитрином бимесилатом [64]. Альмитрин является селективным легочным вазоконстриктором, и поэтому теоретически может уменьшить функциональный шунт при ГПС. Однако опять же препарат эффективен лишь у небольшой доли больных с ГПС, по данным M.Krowka и D.Cortese [65], – лишь у 1 из 5 пациентов, причем улучшение оксигенации на фоне терапии альмитрином было весьма скромным (прирост $\text{PaO}_2 < 10$ мм рт. ст.). А по данным еще одного небольшого исследования (6 больных), альмитрин оказался неэффективным препаратом у больных с ГПС [66].

Антибактериальная терапия у некоторых пациентов с ГПС также приводит к улучшению оксигенации [67]. На животных моделях было показано, что терапия пентоксифиллином – неспецифическим ингибитором фосфодиэстеразы и блокатором ФНО- α – может уменьшить внутрилегочную вазодилатацию и улучшить газообмен [68]. Однако пилотное открытое исследование по изучению эффективности пентоксифиллина у больных с ГПС недавно было прекращено вследствие плохой переносимости препарата пациентами и большого числа побочных эффектов [69].

В одном сообщении описан положительный эффект вазодилататора илопроста у больного с ГПС – уменьшение гипоксемии, одышки и повышение толерантности к физи-

ческим нагрузкам, предположительно, илопрост уменьшил легочный шунт и транзитное время эритроцитов в легочных капиллярах [70].

Недостатком всех данных работ, посвященных эффективности того или иного препарата при ГПС, является то, что они основаны либо на описании единичных случаев, либо небольших неконтролируемых исследованиях. Для подтверждения эффективности новых препаратов для терапии ГПС необходимо проведение рандомизированных исследований с достаточным числом больных.

Развитие портальной гипертензии играет важную роль в патогенезе ГПС. В ряде сообщений говорилось о том, что снижение портального давления с помощью создания трансюгулярных внутрипеченочных портосистемных шунтов (ТВПШ) приводило к улучшению состояния пациентов с ГПС [71–73]. Опять же не все исследователи подтвердили эффективность данного метода [74], и поэтому в настоящее время нет рекомендаций по проведению ТВПШ у больных с ГПС.

К другим рентгено-хирургическим операциям, которые выполняются при ГПС, следует отнести чрескожную транслюминальную баллонную кавалопластику, которую обычно выполняют при надпеченочной обструкции воротной вены (НОВВ) [75]. В одном сообщении описано уменьшение одышки, цианоза и гипоксемии после кавалопластики у пациента с ГПС и НОВВ [76]. В последующей работе та же группа авторов сообщила об успешном устранении внутрилегочного шунта после такой процедуры у 5 из 6 больных с ГПС [76].

Для пациентов со 2-м типом ГПС эффективным мероприятием является транскатетерная эмболизация артериовенозных фистул [77, 78]. Эмболотерапию у больных с ГПС часто рассматривают как «мостик к трансплантации». Эмболизация может быть эффективна также у больных с 1-м типом ГПС при наличии выраженных диффузных сосудистых изменений [57, 59].

Основными лечебными мероприятиями при ГПС являются кислородотерапия и ортотопическая трансплантация печени.

Несмотря на то что кислородотерапия у пациентов с ГПС не в состоянии полностью устранить гипоксемию, тем не менее описаны случаи выраженного клинического эффекта кислородотерапии у больных с ГПС [79]. В настоящее время длительная кислородотерапия рекомендуется всем пациентам с ГПС, несмотря на то, что нет доказательств улучшения выживаемости больных на фоне данной терапии.

По данным M.Krowka и соавт., госпитальная летальность среди реципиентов печени с ГПС достаточно высока (16%), и было отмечено, что у умерших реципиентов показатели PaO_2 были значительно ниже (37 мм рт. ст.) по сравнению с выжившими реципиентами (55 мм рт. ст.) [80]. Таким образом, ортотопическая трансплантация печени может быть рекомендована больным с прогрессирующим, но не тяжелым ГПС [81].

По предварительным данным, у 85% больных с ГПС трансплантация печени приводит к значительному улучшению или полному исчезновению гипоксемии [82]. Данное улучшение обычно наступает не сразу, иногда период восстановления газообмена занимает 1 год [24]. Летальность больных с ГПС даже после трансплантации печени остается достаточно высокой, годичная выживаемость в одном когортном исследовании составила 71% [83]. При рассмотрении показаний к трансплантации печени сегодня учитывается степень гипоксемии у больных с ГПС. Рабочая группа ERS по гепатопульмональным сосудистым расстройствам рекомендует проведение трансплантации печени больным с ГПС при $PaO_2 \geq 50$ и $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. и индивидуально рассматривать каждый случай, если $PaO_2 < 50$ мм рт. ст. [47]. Таким образом, ортотопическая

трансплантация печени может быть рекомендована пациентам с прогрессирующим, но не тяжелым ГПС [81].

Заключение

ГПС является частым осложнением терминальных заболеваний печени. В основе ГПС лежит развитие дилатации легочных сосудов в ответ на повышение концентрации циркулирующих вазоактивных субстанций. Для постановки диагноза ГПС необходима триада признаков: заболевание печени и/или портальная гипертензия, дилатация легочных сосудов и гипоксемия. Основными лечебными мероприятиями при ГПС являются кислородотерапия и ортотопическая трансплантация печени.

Литература/References

1. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; 40: 1–4.
2. Stoller JK, Lange PA, Westveer MK et al. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation – The Cleveland Clinic Experience. *West J Med* 1995; 163: 133–8.
3. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 516–9.
4. Swanson KL, Weiner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122–9.
5. Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary Syndrome: Update on Recent Advances in Pathophysiology, Investigation, and Treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 213–9.
6. Nacif LS, Andraus W, Pinheiro RS et al. The hepatopulmonary syndrome. *Arq Bras Cir Dig* 2014; 27: 145–7.
7. Fluckiger M. Vorkommen von trommelschlägelförmigen finger-endphalengen ohne chronische veränderungen an der lungen oder am herzen. *Wien Med Wschr* 1884; 34: 1457.
8. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1997; 72: 305–9.
9. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1283–8.
10. Seward JB, Hayes DL, Smith HC et al. Platypnea-orthodeoxia: clinical profile, diagnostic work-up, management and report of 7 cases. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 221–31.
11. Rolla G, Brussino L, Colagrande P et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26: 842–7.
12. Robin ED, Laman D, Horn BR et al. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts. *N Engl J Med* 1976; 294: 941–3.
13. Alizadeh AHM, Fatemi SR, Mirzaee V et al. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1954–6.
14. Andrivet P, Cadranet J, Housset B et al. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. *Chest* 1993; 103: 500–7.
15. Lima BLG, Franca AVC, Pazin-Filho A et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 42–8.
16. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AG et al. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1085–92.
17. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1042–52.
18. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515–21.
19. Bruix J, Bosch J, Kravetz D et al. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1985; 88: 430–5.
20. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11: 138–42.
21. Pizueta P, Pique JM, Fernandez M et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992; 103: 1909–15.
22. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995; 8: 1883–5.
23. Rolla G, Brussino L, Colagrande P et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26: 842–7.
24. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000; 32: 859–65.
25. Nunes H, Lebrez D, Mazmanian M et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 879–85.
26. Brussino L, Bucca C, Morello M et al. Effect on dyspnoea and hypoxemia of inhaled NG-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2003; 362: 43–4.
27. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majid S et al. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 133: 701–6.
28. Zhang HY, Han DW, Wang XG et al. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 567–72.

29. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 514–7.
30. Henriksen JH, Staun-Olsen P, Fahrenkrug P et al. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in cirrhosis: arteriovenous extraction in different vascular beds. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 787–92.
31. Hortnagl H, Singer EA, Lenz K et al. Substance-P is markedly increased in plasma of patients with hepatic coma. *Lancet* 1984; 1: 480–3.
32. Gines P, Jimenez W, Arroyo V et al. Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: Plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction. *Hepatology* 1988; 8: 636–42.
33. Gómez FP, Barberá JA, Roca J et al. Effects of nebulized N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2006; 43: 1084–91.
34. Dinh-Xuan AT, Naeije R. The hepatopulmonary syndrome: NO way out? *Eur Respir J* 2004; 23: 661–2.
35. Davis HH, 2nd, Schwartz DJ, Lefrak SS et al. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis. *Chest* 1978; 73: 507–11.
36. Edell ES, Cortese DA, Krowka MJ et al. Severe hypoxemia and liver disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1631–5.
37. Rydell R, Hoffbauer FW. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am J Med* 1956; 21: 450–60.
38. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver – lung spider nevi. *N Engl J Med* 1966; 274: 291–8.
39. Robin ED, Horn B, Goris ML et al. Detection, quantitation and pathophysiology of lung spiders. *Trans Assoc Am Physicians* 1975; 88: 202–16.
40. Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV et al. An intravenous radio-nuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels. Limitation of conventional techniques. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 59–65.
41. Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE et al. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am J Med* 1977; 63: 746–54.
42. Williams A, Trewby P, Williams R et al. Structural alterations to the pulmonary circulation in fulminant hepatic failure. *Thorax* 1979; 34: 447–53.
43. Gotway MB, Dotson RH, Dawn SK. Hypoxemia in a patient with end-stage liver disease. *Clin Pulm Med* 2005; 12: 61–6.
44. Thorens JB, Junod AF. Hypoxemia and liver cirrhosis: a new argument in favour of a diffusion-perfusion defect. *Eur Respir J* 1992; 5: 754–6.
45. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bimesylate. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 164–73.
46. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; 51: 853–9.
47. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ et al. ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861–80.
48. Offer J, Green L, Houghton AR, Campbell J. A case of hepatopulmonary syndrome. *Echo Res Pract* 2015; 2: K25–7.
49. Kamath PS. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: S253–5.
50. Shub C, Tajik AJ, Seward JB et al. Detecting intrapulmonary right-to-left shunt with contrast echocardiography: observations in a patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 81–4.
51. Karabulut A, Iltumur K, Yalcin K et al. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiographic examination. *Echocardiography* 2006; 23: 271–8.
52. Zamirian M, Aslani A, Shahrzad S. Left atrial volume: A novel predictor of hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1392–6.
53. Wang YW, Lin HC. Recent advances in hepatopulmonary syndrome. *J Chin Med Assoc* 2005; 68: 500–5.
54. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV et al. The use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998; 114: 305–10.
55. Ferreira MAP, Barreto SSM, Knorst MM et al. Semiquantitative echocardiographic evaluation of intrapulmonary vascular dilatations: correlation with evaluation of shunt levels and pulmonary function parameters. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 106–13.
56. Scott VL, Dodson SF, Kang Y. The hepatopulmonary syndrome. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 23–41.
57. Ryu JK, Oh JH. Hepatopulmonary syndrome: angiography and therapeutic embolization. *Clin Imaging* 2003; 27: 97–100.
58. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: a pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 35–48.
59. Saad NEA, Lee DE, Waldman DL et al. Pulmonary arterial coil embolization for the management of persistent Type 1 hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 1576–80.
60. McAdams HP, Erasmus J, Crockett R, et al. The hepatopulmonary syndrome: radiologic findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 1379–85.
61. Lee KN, Lee HJ, Shin WW et al. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 1999; 211: 549–53.
62. Soderman C, Juhlin-Dannfelt A, Lagerstrand L et al. Ventilation-perfusion relationships and central haemodynamics in patients with cirrhosis. Effects of a somatostatin analogue. *J Hepatol* 1994; 21: 52–7.
63. Cadranel J, Milleron B, Cadranel JF et al. Severe hypoxemia associated intrapulmonary shunt in a patient with chronic liver disease: improvement after medical treatment. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 526–7.
64. Milhe F, Reynaud-Gaubert M, Magnan A et al. Oxygenation improvement with almitrine bimesylate in the hepatopulmonary syndrome. *Respiratory Medicine Extra* 2006; 2: 81–4.
65. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bimesylate. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 164–73.
66. Nakos G, Evrenoglou D, Vassilakis N et al. Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: the effect of orally administered almitrine bimesylate. *Respir Med* 1993; 87: 93–8.
67. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 514–7.
68. Zhang J, Ling Y, Tang L et al. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome. *J Appl Physiol* 2007; 102: 949–55.
69. National Institutes of Health Pilot study of pentoxifylline for hepatopulmonary syndrome [online]. identifier: NCT00593658. 2008. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00593658?term=NCT00593658&rank=1>
70. Krug S, Seyfarth HJ, Hagedorff A et al. Inhaled iloprost for hepatopulmonary syndrome: improvement of hypoxemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 1140–3.
71. Allgaier HP, Haag K, Ochs A et al. Hepatopulmonary syndrome: successful treatment by transjugular intrahepatic portosystemic stentshunt (TIPS). *J Hepatol* 1995; 23: 102–5.
72. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 978–83.
73. Selim KM, Akriavidis EA, Zuckerman E et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *J Am Coll Gastroenterol* 1998; 93: 455–8.
74. Martinez-Palli G, Drake BB, Garcia-Pagan JC et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6858–62.
75. Yamada R, Sato M, Kawabata M et al. Segmental obstruction of the hepatic inferior vena cava treated with transluminal angioplasty. *Radiology* 1983; 149: 91–6.
76. De BK, Sen S, Biswas PK et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* 2002; 122: 897–903.
77. White RE, Lynch-Nyhan A, Terry P et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology* 1988; 169: 663–9.
78. Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, et al. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 1995; 21: 96–100.
79. Fukushima KY, Yatsushashi H, Kinoshita A et al. Two cases of hepatopulmonary syndrome with improved liver function following long-term oxygen therapy. *J Gastroenterol* 2007; 42: 176–80.
80. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004; 10: 174–82.
81. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461–8.
82. Lange PA, Stoller JK. Hepatopulmonary syndrome: effects of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 115–23.
83. Arguedas M, Abrams GA, Krowka MJ et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Авдеев Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. клин. отд. ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: serg_avdeev@list.ru