

УДК 616.24-008.4:616.36-004:616.149-008.3:41.1

Гепатопульмональный синдром - современное состояние проблемы

Е.И. Григоренко

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, гепатопульмональный синдром

Изменения в системе кровообращения, связанные с циррозом печени лежат в основе не только портальной гипертензии, но и расстройств циркуляции во всех органах, включая легкие. Вовлечение сосудов малого круга кровообращения у больных с портальной гипертензией ведет к развитию гепатопульмонального синдрома (ГПС) или портально-пульмональной гипертензии, которые являются её серьёзными осложнениями с высоким риском летальности.

Под ГПС понимают нарушение функции легких у больных с печеночной недостаточностью или циррозом печени, которое характеризуется артериальной гипоксемией ($PaO_2 < 70$ мм рт.ст.) в покое, обусловленной внутрилегочным артериовенозным шунтированием или выраженной дилатацией легочных капилляров и нарушением вентиляционно-перфузионных отношений [2].

Распространенность ГПС, по различным литературным данным, широко варьирует и колеблется в пределах от 4 до 80% [1,3,4]. В определенной мере это зависит от применяемых диагностических критериев и контингентов обследованных. Так, распространенность ГПС у лиц, нуждающихся в трансплантации печени, составляет 18%, а находящихся в месте ожидания достигает 80% [5]. Наиболее часто ГПС развивается у больных циррозом печени с явлениями портальной гипертензии, но он может наблюдаться также у лиц с хроническими и острыми формами гепатитов без признаков портальной гипертензии [6,7,8,9]. Описаны случаи ГПС при внепеченочной портальной гипертензии – при синдроме Бадда-Киари [8].

У больных с хроническим заболеванием печени, особенно на далеко зашедших стадиях, гипоксемия может быть обусловлена многими причинами. Это и цирротическая кардиомиопатия, и ограничение экскурсии легких в результате

выраженного асцита, гидроторакса или уменьшения мышечной массы, и непосредственное поражение бронхолегочной системы воспалительным процессом (пневмония, бронхит) [11]. Диагноз же ГПС является правомочным при соблюдении трех критериев: наличия артериальной гипоксемии, дилатации сосудов легких и заболевания печени и/или портальной гипертензии [1,3].

Патогенез ГПС

Механизм развития ГПС сложен и не до конца изучен. Не вызывает сомнений связь между портальной гипертензией и дилатацией легочных сосудов. При портальной гипертензии имеет место транслокация грамм-негативных бактерий и эндотоксинов, что ведет к активации высвобождения медиаторов воспаления – TNF, а также NO, которые проявляют свои вазоактивные свойства. Ключевая роль повышения продукции NO в легких в патогенезе ГПС подтверждена многими экспериментальными и клиническими исследованиями ([6,11]). Прогрессированию ГПС способствует также система эндотелина-1 [14]. Повышенная экспрессия эндотелинового рецептора типа B на поверхности эндотелиальных клеток ассоциирована с повышенной выработкой NO [6]. Изменения сосудов легких при ГПС характеризуются расширением их на уровне прекапилляров и капилляров (увеличение диаметра от 15 до 60 мкм, max - до 500 мкм), а также образованием прямых артериовенозных шунтов. Следствием этого является шунтирование крови справа налево и несоответствие между вентиляцией и перфузией легких. В результате развивается нарушение оксигенации крови и дыхательная недостаточность [15].

Согласно современным представлениям, в основе ГПС лежит 3 механизма:

- дисбаланс между вентиляцией и перфузией
- внутрилегочное артерио-венозное шунтирование
- нарушение диффузии кислорода [3,6,12,15].

Ведущее значение при этом отводится дисбалансу между вентиляцией и перфузией альвеол вследствие дилатации сосудов.

Патогенез гепатопульмонального синдрома схематично представлен на рис. 2

Клиника

Характерными клиническими симптомами ГПС является одышка, усиливающаяся в вертикальном положении и цианоз [3,6,11]. Нарастание одышки при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное носит название ортодоксия - платипноэ. Данный симптом объясняется тем, что сосуды при ГПС расширяются преимущественно в нижних отделах легких и давление кислорода в артериальной крови в положении стоя снижается. Одышка неуклонно прогрессирует и со временем становится постоянной. При тяжелом ГПС имеют место телеангиоэктазии, изменения дистальных фаланг пальцев по типу барабанных палочек, цианоз губ и ногтевых лож. У некоторых больных могут развиваться такие внелегочные осложнения ГПС, как полицитемия и внутричерепные кровоизлияния [3,6].

Диагностика

Согласно классификации Европейского респираторного общества, тяжесть ГПС определяется степенью гипоксии, основанной на изменении парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2):

- мягкая ($PaO_2 > 80$ мм рт.ст.)

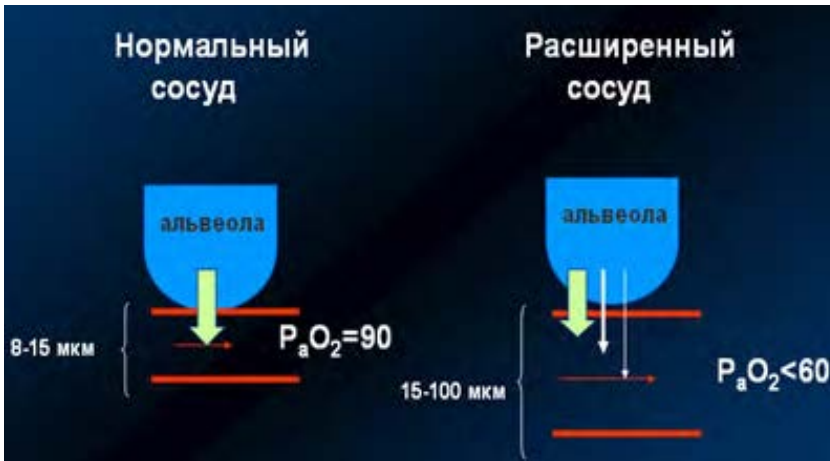


Рис 1. Нарушение диффузионно-перфузионного соотношения (Lange P.A. et al., Ann Intern. Med, 1995; 122:521-529)

- умеренная ($80 > PaO_2 \geq 60$ мм рт ст)
 - тяжелая ($60 < PaO_2 \leq 50$ мм рт ст)
 - крайне тяжелая ($PaO_2 < 50$ мм рт ст)
- степень дыхательной недостаточности [3].

Начальным этапом диагностики ГПС является проведение пульсоксиметрии, которая позволяет оценить сатурацию крови кислородом [17]. При сатурации крови менее 92% в вертикальном положении и/или снижении этого показателя более чем на 4% в горизонтальном положении, определяют газовый состав крови в положении лежа и стоя. При обнаружении снижения парциального давления кислорода, которое нарастает при переходе в вертикальное положение тела, рекомендуется проведение дальнейшего исследования – неинвазивной контрастной эхокардиографии или сцинтиграфии [17].

При контрастной эхокардиографии в периферическую вену больного вводится легочно-независимый контрастный препарат (гелофундол). Контрастное вещество в норме не проходит через легочные капилляры и поэтому не достигает левых отделов сердца. При наличии внутрилегочных шунтов контраст через 3-6 сердечных циклов определяется в левых отделах сердца.

При перфузионной сцинтиграфии с альбуминовыми макроагрегатами (размером > 20 мкм), содержащими техний (^{99m}Tc) в норме весь введенный препарат задерживается в капиллярной



Рис 2. Патогенез гепатопульмонального синдрома [10]

сети легких. При наличии дилатации легочных сосудов или внутрисердечного шунтирования справа налево эти макроагрегаты выявляются в других органах, в первую очередь, в селезенке и голов-

ном мозге. Этот метод применяется как для диагностики ГПС, так и для определения объема шунтирования.

Ангиография сосудов легких дает возможность определить топографию расширенных сосудов и вариант ГПС. Тип А характеризуется расширением прекапиллярных сосудов, при типе В обнаруживаются артерио-венозные шунты, т.е. сосудистые мальформации. Необходимо помнить, что при типе В дыхание кислорода не улучшает функцию легких.

Лечение и прогноз

Развитие ГПС значительно ухудшает качество жизни больных и резко ухудшает прогноз, о чем свидетельствуют результаты крупного проспективного исследования, проведенного в 2003 году [18]. При наблюдении за 111 больными ЦП, из которых у 27(24%) был диагностирован ГПС, выявлено достоверное ($p < 0,05$) сокращение выживаемости этих лиц до 10,6 месяцев, по сравнению с

40,8 мес в отсутствие данного синдрома. Стандартной схемы лечения ГПС не существует. В настоящее время отсутствуют эффективные препараты, способные предотвратить дилатацию сосудов легких. Предпринимались попытки внутривенного введения метиленовой сини - ингибитора гуанилилциклазы, опосредующей внутрилегочные эффекты NO, которые не увенчались успехом [18]. Применение октреотида и простагландинов было неэффективным и приводило к незначительному улучшению [2]. Бета-блокаторы и нитраты, применяющиеся с целью снижения давления в портальной системе, не оказывают существенного влияния на течение ГПС [6]. Селективная эмболизация крупных сосудистых мальформаций для снижения объема шунтирования у части больных дает положительный результат. В отдельных случаях используется трансюгулярное портокавальное шунтирование (TIPS) с целью коррекции портальной гипертензии. Чаше TIPS

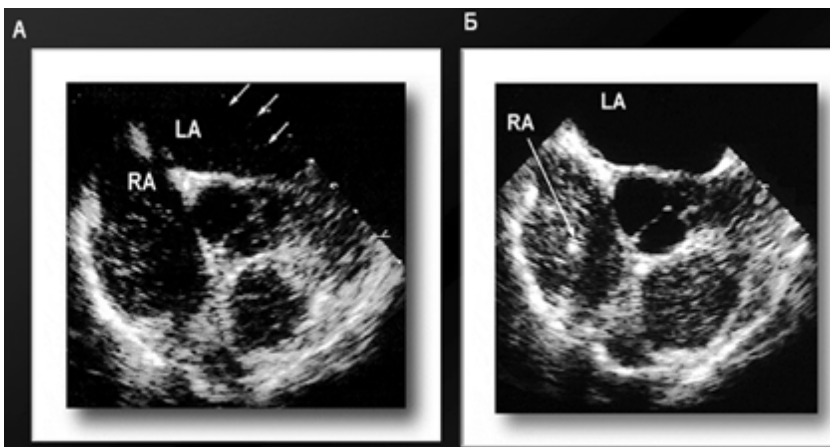


Рис 3. Контрастная ЭХО-КГ. Данные эхокардиографии при ГПС. Отмечается появление микропузырьков в левом предсердии после внутривенного введения контраста (А). У здорового человека этого не происходит (Б).

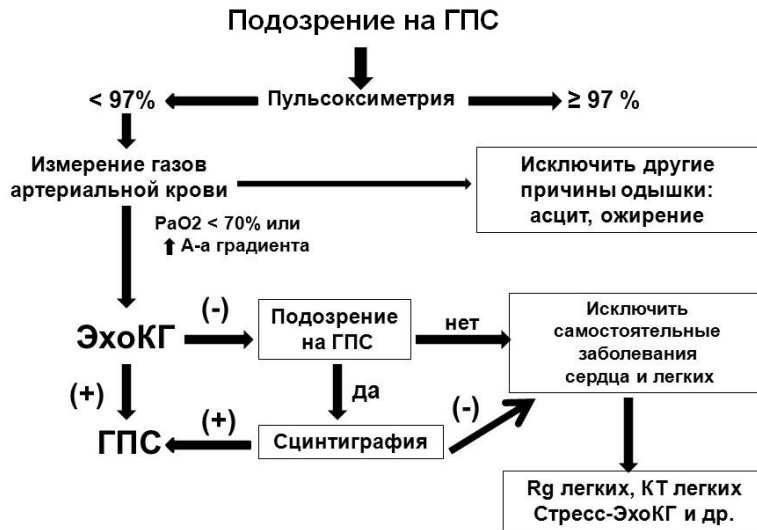


Рис 4. Алгоритм диагностики ГПС

применяется как промежуточный этап лечения у больных перед трансплантацией печени. Обсуждается использование антибиотиков для подавления эндотоксин-индуцированного выброса цитокинов [3,6,19].

У больных с тяжелой гипоксемией ($PaO_2 > 60$ мм рт ст) в покое осуществляется постоянная оксигенотерапия [2], часто с помощью переносных систем. Следует помнить, что аппаратное дыхание ухудшает функцию легких, поскольку в результате положительного конечного экспираторного давления уменьшается сердечная фракция выброса. Необходимо избегать препаратов с отрицательным инотропным действием, которые способны усиливать гипоксию тканей.

Недавно в качестве лекарственной терапии появились рекомендации к назначению чеснока (2 капсулы по 500 мг после завтрака и ужина). На фоне 6-месячного курса терапии чесноком у 40% молодых больных наблюдалось улучшение оксигенации артериальной крови [2]. Имеются сообщения о положительном влиянии на течение ГПС длительной терапии аспирином. Однако эти первые наблюдения пока не позволяют выработать окончательные рекомендации.

Радикальным методом лечения ГПС в случаях прогрессирующей и рефрактерной гипоксемии является пересадка печени, которая существенно улучшает

прогноз больных и во многих случаях приводит к полному устранению синдрома.

Заключение

Таким образом, ГПС является тяжелым осложнением в большинстве случаев далеко зашедшего заболевания печени, которое ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом. В основе патогенеза ГПС лежит недостаточная инактивация vasoактивных субстанций, в результате чего происходит выраженная дилатация артериол и капилляров легких, образование сосудистых мальформаций и сброс крови по артериовенозным шунтам. Основной клинический симптом ГПС — прогрессирующая одышка по типу платинового и цианоз. Эффективные консервативные способы лечения ГПС в настоящее время отсутствуют. Единственным длительно эффективным методом лечения является трансплантация печени.

Литература

1. Абдуллаев С.М. Гепатопульмональный синдром // Клиническая гепатология. - 2007. - №2. - С. 43-46
2. Майер К.-П. Генатит и последствия гепатита. - М.: эзотар-мед, 2004. - 720с.
3. Herve P., Le Pavec J., Sztrymf B. et al. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol., 2007, 21(1), 141-59.
4. 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(6), 853-9.

5. Kim B.J., Lee S.C., Park S.W. et al. Characteristics and prevalence of intra-pulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. Am J Cardiol., 2004, 15, 94(4), 525-8.

6. Hoeper M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. Lancet, 2004, 1, 363, 1461-8.

7. Kaymakoglu S., Kahraman T., Kudat H. et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. Dig. Dis. Sci., 2003, 48(3), 556-560.

8. De B.K., Sen S., Biswas P.K. et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. Gastroenterology, 2002, 122(4), 897-903.

9. Teuber G., Teupe C., Dietrich C.F. et al. Pulmonary dysfunction in noncirrhotic patients with chronic viral hepatitis. Eur. J. Intern. Med. 2002, 13(5), 311-318.

10. Fuhrmann V., Madl C., Mueller C. et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. Gastroenterology, 2006, 131(1), 69-75.

11. Moller S., Krag A., Henriksen JH, Bendtsen F. Pathophysiological aspects of pulmonary complications of cirrhosis. Scand J Gastroenterol., 2007, 42(4), 419-27.

12. Kuntz E., Kuntz H-D. Hepatology, Principles and Practice, 2nd ed., 2006, XIII, 906 p.

13. Strassburg C.P. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Shock liver. Best Pract Res Clin Gastroenterol., 2003, 17(3), 369-81.

14. Ooi H., Colucci W.S., Givertz M.M. Endothelin mediates increased pulmonary vascular tone in patients with heart failure: demonstration by direct intrapulmonary infusion of sitaxsentan. Circulation, 2002, 24, 106(13), 1618-21.

15. Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B. ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). Eur Respir J., 2004, 24(5), 861-80.

16. Deibert P., Allgaier H.P., Loesch S. et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. BMC Gastroenterol., 2006, 25, 6, 15.

17. Schenk P., Schoniger-Hekele M., Fuhrmann V. et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. Gastroenterology, 2003, 125(4), 1042-52.

18. Fallon M.B. Methylene blue and cirrhosis: pathophysiological insights, therapeutic dilemmas. Ann Intern Med., 2000, 7, 133(9), 738-40.

19. Lasch H.M., Fried M.W. et al. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. Liver Transpl., 2001, 7(2), 147-9.

Гепатопульмональный синдром – сучасний стан проблеми

О.І. Григоренко

У статті висвітлені основні причини виникнення, механізми розвитку гепато-пульмонального синдрому, його клінічні прояви і методи діагностики. Представлені сучасні підходи до лікування та несприятливий прогноз цього важкого ускладнення хронічного захворювання печінки та/або портальної гіпертензії.

Hepatopulmonary syndrome - current state of problem

OI Grigorenko

The article highlights the main causes, mechanisms of hepatopulmonary syndrome, its clinical manifestations and diagnostic methods. The modern approaches to treatment and unfavorable prognosis of this serious complication of chronic liver disease and / or portal hypertension.