

Гепатопульмональный синдром

В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская

ММА им. И.М. Сеченова

Hepatopulmonary syndrome

V.T. Ivashkin, M.A. Morozova, M.V. Mayevskaya

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The purpose of this paper is to analyze the data available in the literature on the problems associated with the identification of the hepatopulmonary syndrome (HPS), its diagnosis, pathogenesis, clinical features, and possible treatment options. According to the current literature, HPS is a complication of liver diseases, which leads to impaired lung perfusion and decreased blood oxygenation. Recognition of this syndrome requires that there should be a triad of the following signs: chronic liver disease, dilated intrapulmonary vessels, and lower arterial blood oxygenation. Today investigators' views of the causes and pathogenesis of dilated pulmonary vessels and abnormal blood gas composition differ in HPS. To date, its clear diagnostic algorithm and treatment policy for patients with HPS have not been elaborated.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, hepatopulmonary syndrome, liver transplantation.

По данным современной литературы, гепатопульмональный синдром (ГПС) может быть диагностирован при увеличении альвеолярно-артериального кислородного градиента более чем на 15 мм рт. ст. (у пациентов старше 64 лет более чем на 20 мм рт. ст.), с наличием гипоксемии или без нее, обусловленном расширением внутрилегочных сосудов у больных с хроническим заболеванием печени. При этом для практических целей предлагается использовать критерий тяжести ГПС, который имеет клиническое значение, а именно снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (P_{aO_2}) менее 70 мм рт. ст. в покое [1—4]. Однако некоторые исследователи считают, что величина альвеолярно-артериального градиента в норме может изменяться, увеличиваясь с возрастом [5]. Поэтому представленные выше критерии диагностики ГПС считают спорными.

Предполагается, что нарушение оксигенации крови обусловлено внутрилегочным артериовенозным шунтированием или выраженным расширением капилляров и нарушением вентиляционно-перфузионных отношений [6]. В большинстве случаев такие изменения встречаются у больных с признаками портальной гипертензии, развившейся в результате цирроза печени или по иным причинам [7]. Ранее считалось, что диагноз ГПС может быть установлен только при отсутствии у больного сопутствующих заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, приводящих к гипоксемии. Последние исследования показали, что подобные специфические изменения оксигенации крови могут наблюдаться и у больных с сочетанной патологией [8, 9].

Распространенность. По данным разных авторов, ГПС может быть диагностирован у 4—19% больных циррозом печени независимо от его этиологии и у 15—20% кандидатов на трансплантацию печени [10]. Он также встречается у больных с признаками портальной гипертензии и в отсутствие цирроза печени, например при тромбозе воротной вены, врожденном фиброзе печени и синдроме Бадда — Киари [10—13]. Описаны случаи ГПС у больных острым и хроническим гепатитом без признаков портальной гипертензии [14, 15]. Кроме того, тяжесть ГПС не всегда напрямую коррелирует с тяжестью заболевания печени [5, 10—13].

Патоморфология и патогенез. Данные литературы относительно патогенеза ГПС противоречивы. Ранее некоторые исследователи полагали, что изменения сосудов легких, ведущие к развитию ГПС, аналогичны сосудистым изменениям в рамках гипердинамического типа кровообращения при циррозе печени [16].

Анализ популяции больных с ГПС позволяет сделать вывод: изменения в легких при ГПС своеобразны и имеют особый патогенез, отличающийся от такового при сосудистых изменениях в других органах.

Цирроз печени и портальная гипертензия приводят к формированию портокавальных и портопульмональных шунтов. В результате сброса крови в легочный кровоток попадают субстанции, которые в норме обезвреживаются печенью: пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоинтестинальный пептид и другие вещества.

В основе патогенеза ГПС лежит расширение внутрилегочных капилляров. Вазодилатация происходит в результате снижения тонуса артериол на уровне прекапилляров, артериовенозного шунтирования, ремоделирования сосудов и ангиогенеза [17]. Данные изменения служат следствием повышенной продукции ряда веществ, в особенности оксида азота (NO) — наиболее мощного вазодилатора.

Доказательством гиперпродукции NO у больных с ГПС служит изначальное повышение концентрации NO в выдыхаемом воздухе с последующей нормализацией этого показателя после трансплантации печени [18—20]. В настоящее время роль NO в патогенезе ГПС остается не до конца ясной: непонятны клиническое значение и механизмы повышения продукции данного вазодилатора, а также связь этих процессов с гипердинамическим типом кровообращения, портальной гипертензией и тяжестью заболевания печени.

В результате серии исследований, проведенных на животных, был выявлен ряд других факторов патогенеза ГПС, таких как эндотоксинемия и повышение продукции эндотелина-1. На основании этого высказано мнение о следующем механизме развития ГПС. В условиях портальной гипертензии происходит портосистемное шунтирование крови и нарушается барьерная функция печени. Данный процесс запускает механизм в порочном круге. На фоне веноз-

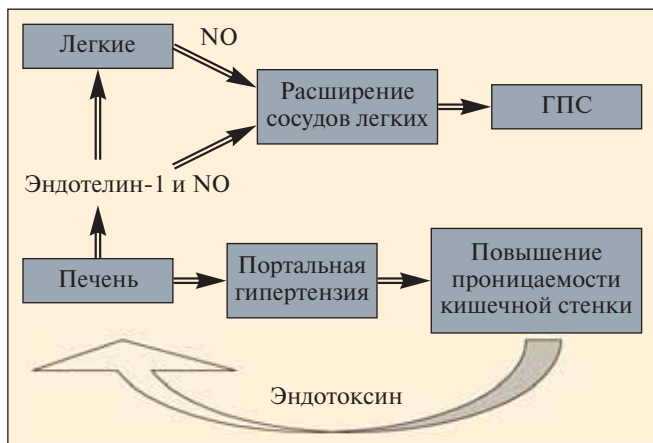


Рис. 1. Патогенез ГПС

ного застоя в кишечнике возрастает проницаемость кишечной стенки, и в воротную вену поступает избыточное количество микроорганизмов и их компонентов — эндотоксинов. Постоянный приток эндотоксинов стимулирует продукцию макрофагами вазоактивных субстанций [21]. В результате нарушается баланс медиаторов, обладающих вазоконстрикторным и вазодилатирующим действием [22]. Эндотоксины оказывают выраженное активирующее влияние на макрофаги печени и легких. Под действием избыточного поступления эндотоксинов макрофаги печени и легких вырабатывают повышенное количество эндотелина-1 и NO, который сам по себе вызывает вазодилатацию [23]. Его активность еще более усиливается в присутствии эндотелина-1, воздействующего на рецепторы эндотелия сосудов легких и тем самым способствующего повышению активности NO-синтазы и, следовательно, усилению продукции NO. На фоне этих событий снижается чувствительность рецепторов сосудов легких к вазоконстрикторам. Все эти процессы приводят к расширению и ремоделированию сосудов легких — развитию ГПС [24–28] (рис. 1).

Внутрилегочные сосуды расширяются в основном в нижних отделах легких, что приводит к увеличению перфузии в плохо вентилируемых областях. Причина нарушения перфузионно-диффузионного соотношения заключается в том, что при увеличении диаметра капилляра молекула кислорода не проникает в центр капиллярного русла и не оксигенирует гемоглобин (рис. 2) [1].

Снижение диффузии может усугубляться у больных с признаками портальной гипертензии при гипердинамическом типе кровообращения. Высокий сердечный выброс в таком случае приводит к уменьшению времени прохождения эритроцита по легочному капилляру, следовательно, сокращается время взаимодействия молекулы кислорода

с молекулой гемоглобина. Обеспечить достаточную диффузию кислорода в легочные капилляры удастся, увеличив его парциальное давление в альвеолах (например, при дыхании газовой смесью, обогащенной кислородом) [7].

В зависимости от изменений, происходящих в сосудистом русле, различают 2 типа ГПС (рис. 3). 1-й тип характеризуется минимальными изменениями: расширение сосудов на прекапиллярном уровне, при котором показатели оксигенации крови значительно улучшаются после вдыхания 100% кислорода. 2-й тип имеет место при выраженных сосудистых изменениях — наличии артериовенозных шунтов. В этом случае состояние оксигенации крови не улучшается даже при ингаляции 100% кислорода [19].

Клиническая картина ГПС определяется наличием хронического заболевания печени, чаще с признаками портальной гипертензии, гипердинамическим типом кровообращения и гипоксемией.

Наиболее частое проявление ГПС — это одышка. Патогномоничным симптомом ГПС считается возникновение или усиление одышки при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное — *платинное* [11]. Довольно часто у пациентов с гипоксемией при осмотре наблюдают легочный цианоз, изменение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол». Кроме того, на коже туловища наблюдаются «сосудистые звездочки», характерные для больных циррозом печени, которые рассматриваются как проявление системной вазодилатации.

Диагностика. Для диагностирования ГПС у пациента с хроническим заболеванием печени необходимо подтвердить наличие артериальной гипоксемии и внутрилегочной вазодилатации.

Для оценки уровня оксигенации крови следует провести измерение сатурации крови методом пульсоксиметрии, а также исследование газового состава артериальной крови. При ГПС наблюдается *ортодоксия* — уменьшение P_{aO_2} более чем на 3–10 мм рт. ст. при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное. Ингаляция 100% кислородом помогает отличить функциональное шунтирование (P_{aO_2} резко увеличивается, достигая 600 мм рт. ст. и выше) от анатомического (прирост $P_{aO_2} \leq 300$ мм рт. ст.).

В настоящее время «золотым стандартом» выявления внутрилегочной вазодилатации признана 2-мерная трансторакальная контрастная эхокардиография (ЭхоКГ) [29]. В качестве контрастного препарата используют раствор, образующий микропузырьки размером более 15 мкм. После внутривенного введения препарата микропузырьки контрастного вещества визуализируются с помощью ЭхоКГ в правых камерах сердца. Поскольку диаметр микропузырьков больше диаметра внутрилегочных капилляров, они в норме не достигают левых отделов сердца. В левые отделы сердца контрастное вещество попадает в случае присутствия внутрисердечных шунтов, при расширении внутрилегочных капилляров или при наличии артериовенозного шунтирования. Визуализация контрастного вещества в левых камерах сердца в течение 3 сердечных сокращений от момента внутривенного введения препарата свидетельствует о внутрисердеч-

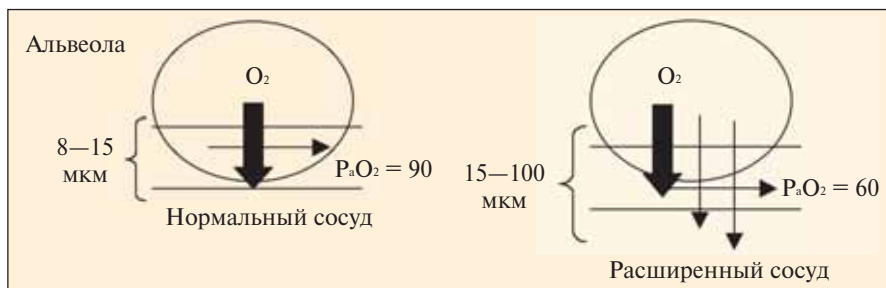


Рис. 2. Механизм развития гипоксемии при ГПС

ном шунтировании (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки). Появление микропузырьков на 4—6-м сокращении сердца указывает на внутрилегочное шунтирование крови в рамках ГПС (рис. 4).

Более чувствительна трансэзофагеальная контрастная ЭхоКГ — микропузырьки становятся видны уже в верхних легочных венах, однако данный метод имеет значительные ограничения при варикозном расширении вен пищевода, часто имеющемся у больных с циррозом печени. Менее чувствительный, но высокоспецифический (~100%) метод диагностики ГПС — радиоизотопное сканирование с макроагрегированным альбумином. Частицы альбумина, меченные ^{99m}Tc , достигают размера от 10 до 90 мкм, поэтому после внутривенного введения в норме 95% частиц не проходят через легкие. При внутрилегочной вазодилатации до 60% меченных изотопом частиц шунтируются через легкие и накапливаются в головном мозге, почках, селезенке, щитовидной железе. Данный метод позволяет также количественно оценить степень внутрилегочного шунтирования [16].

Ангиопульмонография — инвазивный и малочувствительный метод выявления внутрилегочной вазодилатации, применяется только у больных с тяжелой гипоксемией и слабым ответом на ингаляцию 100% кислорода (прирост $\text{P}_a\text{O}_2 \leq 300$ мм рт.ст.) для визуализации многочисленных артериовенозных шунтов с целью их последующей селективной эмболизации [30]. Расширение внутрилегочных сосудов может быть выявлено при КТ органов грудной клетки с высоким разрешением. В процессе исследования необходимо измерение размеров легочного ствола, правой и левой легочных артерий, периферических легочных сосудов в правом заднем базальном сегменте [24].

Лечение. Вследствие того что патогенез ГПС неясен, патогенетических методов лечения не существует. Симптоматическая терапия же в большинстве случаев не приводит к желаемым результатам. С учетом имеющихся на сегодня данных о патогенезе ГПС основными мишенями в терапии этого состояния служат лечение основного заболевания, механическая окклюзия расширенных сосудов и назначение антагонистов вазодилаторов. По данным литературы, внутривенное введение препарата метиленового синего (ингибирует продукцию NO и активность гуанилатциклазы) приводит к быстрому и значительному улучшению состояния больных. Однако данный эффект сохраняется непродолжительное время. В настоящее время указанный препарат используется в послеоперационном периоде при транзиторной гипоксемии [31]. Имеются единичные сообщения об эффективности аэрозольной формы L-NAME — ингибитора синтеза NO. В ряде работ предлагается применение пароксетина — широко используемого антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата се-

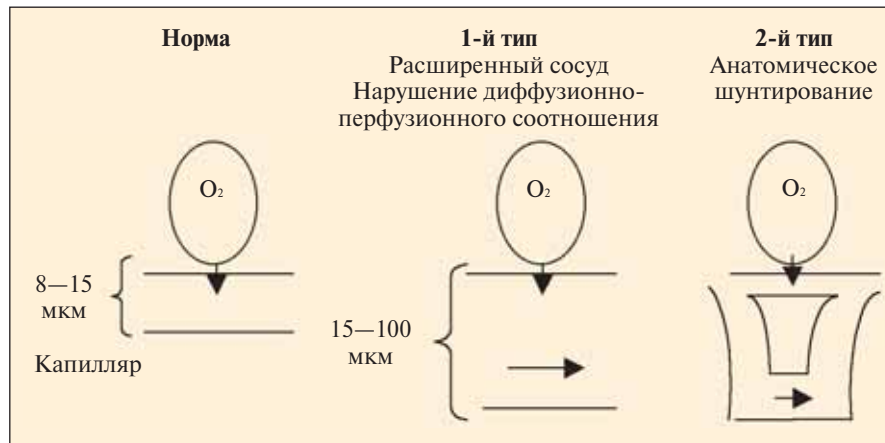


Рис. 3. Типы ГПС

ротонина. Согласно данным литературы, попытки улучшить оксигенацию или уменьшить шунтирование крови с помощью индометацина, норфлоксацина, октреотида, проведением плазмафереза малоэффективны [11, 32].

Таким образом, в настоящее время медикаментозная терапия, даже если она оказывается эффективной, остается лишь «мостиком» к трансплантации печени.

В литературе встречаются данные о том, что наложение трансъюгулярного портосистемного шунта (TIPS) при ГПС 1-го типа приводит к уменьшению его клинических проявлений. Улучшение состояния больных наблюдается в результате уменьшения давления в воротной вене вследствие перераспределения кровотока. Наложение TIPS в подобных случаях улучшает состояние пациентов перед трансплантацией печени [33, 34].

При ГПС 2-го типа возможно проведение эмболизации отдельных крупных шунтов, однако по своей сути данная мера носит временный характер и целесообразна лишь в качестве этапа на пути к трансплантации печени.

Кроме того, ряд авторов рассматривают ГПС как самостоятельное показание к трансплантации печени. У 85% больных с ГПС показатели оксигенации крови нормализуются в течение первого года после операции [19].

Таким образом, основным методом лечения ГПС остается ортотопическая трансплантация печени [6, 7, 10, 11, 23].

Течение заболевания и прогноз. Данные проведенных исследований показали, что продолжительность жизни у больных циррозом печени, осложненным ГПС, значи-

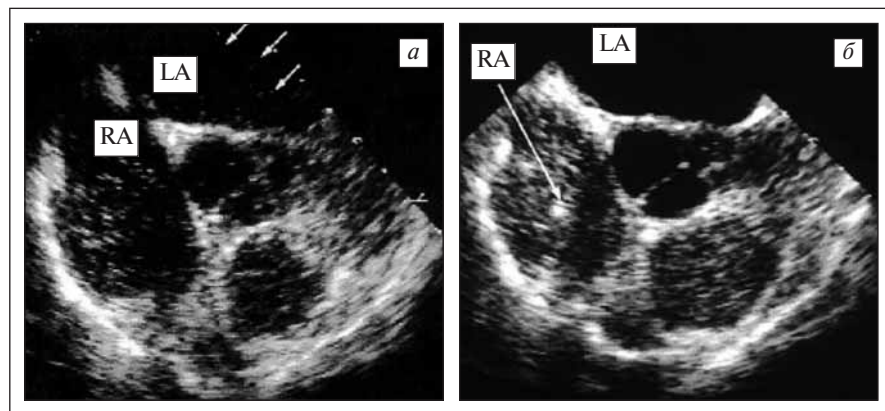


Рис. 4. ЭхоКГ при ГПС: появление микропузырьков в левом предсердии после внутривенного введения контраста (а), у здорового человека этого не происходит (б).

тельно ниже (10,6 мес) по сравнению с пациентами без данного осложнения (40,8 мес). Причиной смерти больных с ГПС служат осложнения печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Показатель смертности больных с ГПС, которым была выполнена пересадка печени, также существенно превышает таковой среди прооперированных больных без данного осложнения. При этом тяжесть ГПС до операции определяет жизненный прогноз пациента после трансплантации печени [27].

Прогноз жизни больных, которым не проведена трансплантация печени, неблагоприятный. Выживаемость таких пациентов в течение первого года после диагностирования ГПС колеблется от 16 до 38% в зависимости от степени гипоксемии [35].

Заключение. Таким образом, на сегодняшний день представления исследователей о патогенезе и диагностических критериях ГПС крайне неопределенны. Нет ясного мнения о взаимосвязи между изменениями в легких и характером и причинами дисфункции печени: непонятна связь степени нарушения функции печени с выраженностью ГПС, не вполне ясны причины дисбаланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами, например противоречивы данные о роли NO в формировании ГПС.

Без более полного представления о механизмах развития этого синдрома невозможно формирование информативных диагностических подходов и обоснованной терапевтической стратегии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Lange P.A., Stoller J.K. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:521—9.
2. Rodriguez-Roisin R., Agusti A.G., Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897—902.
3. Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B. On behalf of the ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders Scientific Committee ERS Task Force PHD Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861—80.
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;51:853—9.
5. Harris E., Kenyon A., Nisbet H. et al. The normal alveolar-arterial oxygen-tension gradient in man. *Clin Sci Mol Med* 1974;46:89—104.
6. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2002. с. 134—5.
7. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук. Пер. с нем. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. с. 574—6.
8. Abrams G., Nanda N., Dubovsky E. et al. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998;114.
9. Martinez G., Barbera J., Navasa M. et al. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999;30:882—9.
10. Dimand R.J., Heyman M.B., Bass N.M. et al. Hepatopulmonary syndrome: response to hepatic transplantation. *Hepatology* 1991;141:55 [abstract].
11. Abrams G., Fallon M. The Hepatopulmonary syndrome. *Clin. Liver Dis* 1997;1:185—200.
12. Binay K., Sen S., Biswas P.K. et al. Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty. *Gastroenterology* 2000;118:192—6.
13. Gupta D., Vijaya D.R., Gupta R. et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3395—9.
14. Regev A., Yeshurun M., Rodriguez M. et al. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hep* 2001;8:83—6.
15. Teuber G., Teupe C., Dietrich C. et al. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* 2002;13:311—8.
16. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;133(11—12):163—9.
17. Gomez F., Barbera J., Roca J. et al. Effects of nebulized NG-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2006;43:1084—91.
18. Cremona G., Higenbottam T.W., Mayoral V. et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995;8:1883—5.
19. Rolla G., Brussino L., Colagrande P. et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:842—7.
20. Rolla G., Brussino L., Colagrande P. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:375—8.
21. Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Ai-Rong Su et al. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors. *World J Gastroenterol* 2007;13(47):6385—95.
22. Nunes H., Lebrec 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.
23. Carter E.P., Hartsfield C.L., Miyazono M. et al. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:346—53.
24. Бурневич Э., Елизарова С. Печеночно-легочный синдром. М.: ООО «Издательский дом «Русский врач». 2001—2008.
25. 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.
26. Sztrymf B., Rabiller A., Nunes H. et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J* 2004;23:752—8.
27. Zhang J., Ling Y., Luo B. et al. Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2003;125:1441—51.
28. Hughes J.M.B. The hepatopulmonary syndrome: NO way out? *Eur Respir J* 2005;25:211—2.
29. Abrams G.A., Jaffe C.C., Hoffer P.B. et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:1283—8.
30. Ryu J.K., Oh J.H. Hepatopulmonary syndrome: angiography and therapeutic embolization. *Clin Imaging* 2003;27(2): 97—100.
31. Lima B.L., Franca A.V., Pazin-Filho A. et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79(1):42—8.
32. Anel R.M., Sheagren J.N. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2001;32:131—6.
33. Boyer T.D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology* 2003;124(6):1700—10.
34. Chevallier P., Novelli L., Motamedi J.-P. et al. Hepatopulmonary syndrome successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. A three-year follow-up. *J Vasc Intervent Radiol* 2004;15:647—8.
35. Ward A., Clissold S. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987;34:50—97.