

Тяжелая гипоксемия у больного циррозом печени

С.Н. Авдеев, Е.В. Маянцева, А.С. Белевский

Больной Г., 71 года, поступил в пульмонологическое отделение с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, кашель со скудной слизисто-гноющей мокротой, общую слабость и повышенную утомляемость.

Анамнез: одышка появилась около 2 лет назад и постепенно прогрессировала. Тогда же после развившегося желудочно-кишечного кровотечения был выявлен цирроз печени (класс В по классификации Чайлда–Пью), предположительно алкогольной этиологии. Пациент курил в течение 30 лет, однако прекратил курение 20 лет назад, алкоголь не употреблял в течение последних 2 лет. В течение предшествующего года отмечалось несколько эпизодов “обострения хронического бронхита” в виде усиления кашля и продукции гноющей мокроты.

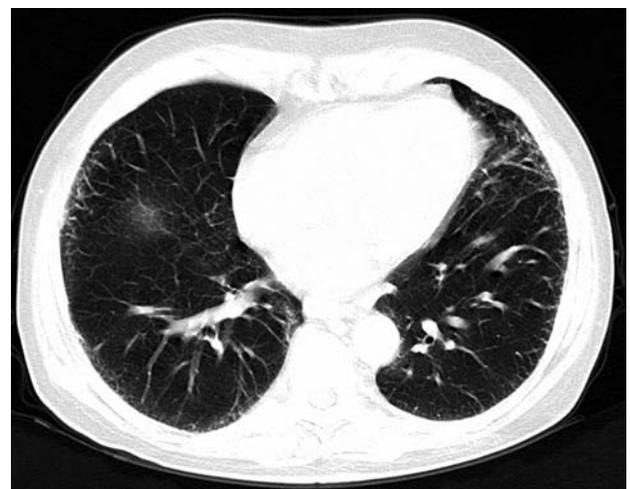
При осмотре состояние больного расценено как среднетяжелое. Питание пониженное, диффузный теплый цианоз, умеренное количество сосудистых “звездочек” на коже шеи и груди, небольшая пастозность стоп, изменения концевых фаланг пальцев в виде “барабанных палочек”. Грудная клетка обычной формы и размеров, при аускультации дыхание везикулярное, в нижних отделах – скудная крепитация, частота дыхания 20 в 1 мин. Насыщение гемоглобина кислородом (SaO_2) по данным пульсоксиметрии при дыхании воздухом в положении сидя составило 75%, в положении лежа – 78% (в положении лежа одышка, со слов больного, была выражена меньше); при ингаляции кислорода (5 л/мин через носовые канюли) оно повышалось лишь до 83%. Границы сердца не расширены, тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений 90 в 1 мин, артериальное давление 130/70 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный, нижний край печени плотный, пальпируется на 4 см ниже края реберной дуги. Также пальпируется нижний полюс селезенки. Со стороны других органов изменений не отмечено.

При лабораторном обследовании обращали на себя внимание умеренная тромбоцитопения – $124 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровней в плазме общего билирубина до 47 мкмоль/л (связанный – 17 мкмоль/л, свободный – 30 мкмоль/л), АсАТ до 55 Ед/л (при норме до 40 Ед/л), АлАТ до 49 Ед/л (при норме до 41 Ед/л) и γ -глутамилтранспептидазы до 52 Ед/л (при норме до 38 Ед/л). В анализе

мокроты были обнаружены лейкоциты (до 20 клеток в поле зрения). При посеве мокроты выявлена *Klebsiella pneumoniae* в титре 10^5 колониеобразующих единиц в 1 мл, чувствительная к амикацину, имипенему, цефепиму, цефотаксиму и цефтазидиму.

При рентгенографии грудной клетки отмечено усиление легочного рисунка в нижних отделах и уплотнение корней легких. ЭКГ и эхокардиография не выявили выраженных изменений (умеренная гипертрофия левого желудочка и легкая трикуспидальная регургитация). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости: признаки увеличения печени за счет левой доли, экзогенность ткани печени повышена, увеличение селезенки ($12,7 \times 8,1$ см, площадь 81 см^2). При перфузионной сцинтиграфии легких с технецием выявлены признаки диффузно-неравномерной микроциркуляции в обоих легких; повышенная концентрация радиофармпрепарата была обнаружена в селезенке и в почках. Компьютерная томография не выявила признаков эмфиземы или других заболеваний легких, но была обнаружена дилатация легочных артерий в базальных отделах легких (рисунок).

Анализ функции внешнего дыхания (петля поток–объем, бодиплетизмография, диффузионный тест) не выявил нарушений со стороны легочных потоков и объемов (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду 112% от должного, форсированная жизненная емкость легких 114% от должной), однако диффузионная способность легких оказалась сниженной – 3,78 мл/мин/мм рт. ст. (54% от должной).



Компьютерная томография легких больного Г. Признаки дилатации легочных артерий в базальных отделах легких.

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии ФМБА России.

Елена Валерьяновна Маянцева – врач пульмонологического отделения ГКБ № 57 г. Москвы.

Андрей Станиславович Белевский – профессор, кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ им. Н.И. Пирогова.

Анализ газового состава артериальной крови: парциальное давление кислорода (PaO_2) – 40 мм рт. ст., парциальное давление углекислого газа – 24 мм рт. ст., SaO_2 – 78%, P(A-a)O_2 (альвеоло-артериальный градиент) – 77 мм рт. ст., pH 7,48.

С учетом выраженного несоответствия между состоянием функции внешнего дыхания и газового состава артериальной крови, а также наличия цирроза печени, дилатации легочных сосудов, клинических признаков платипноэ и ортодеоксии (усиление одышки и гипоксемии в вертикальном положении) было высказано предположение о наличии у больного гепатопульмонального синдрома. Для подтверждения диагноза была проведена оценка шунтирования крови справа налево – тест с ингаляцией 100% кислорода из мешка Дугласа через герметичный загубник с системой однонаправленных клапанов вдоха и выдоха. На фоне ингаляции 100% кислорода PaO_2 составило 317 мм рт. ст., а расчетная фракция шунта – 19%. Таким образом, на основании проведенного обследования было доказано, что причиной выраженной гипоксемии у пациента является не заболевание сердца или легких, а гепатопульмональный синдром.

Обсуждение

Гипоксемия, т.е. снижение оксигенации артериальной крови (PaO_2 или SaO_2), служит частым осложнением терминальных стадий легочных заболеваний. Однако к ее развитию могут приводить и внелегочные заболевания – например, патология сердца (с внутрисердечным сбросом крови справа налево) и поражения других звеньев системы внешнего дыхания (центральной нервной системы и дыхательного центра, нейромышечные заболевания, патология грудной клетки). В данном наблюдении представлена довольно редкая причина гипоксемии – **гепатопульмональный синдром (ГПС) у больного циррозом печени (ЦП)**.

Гепатопульмональный синдром включает в себя триаду признаков [1]:

- 1) заболевание печени и/или портальная гипертензия;
- 2) дилатация легочных сосудов;
- 3) гипоксемия ($\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст.) при отсутствии сердечных и легочных заболеваний.

Распространенность ГПС у больных ЦП варьирует от 4 до 47% [2, 3]. Такой широкий разброс может быть объяснен различными критериями для определения артериальной гипоксемии в разных исследованиях. Впервые связь между заболеваниями печени и легких была отмечена Flückiger [4], описавшим пациентку с сочетанием ЦП, цианоза и изменений концевых фаланг пальцев в виде “барабанных палочек”. Более чем через 100 лет после этого Kennedy и Knudson [5] описали гепатопульмональный синдром как клинико-патологическое состояние, включающее гипоксемию и дилатацию внутрилегочных сосудов. Следует отметить, что развитие ГПС не зависит от выраженности патологии печени: ГПС может быть обнаружен и у больных с незначительными заболеваниями печени.

Клиническая картина ГПС включает в себя респираторные симптомы и признаки хронического заболевания печени. Наиболее частой жалобой служит одышка, однако ее выраженность значительно варьирует. Кроме того, у больных ЦП причинами одышки могут быть асцит, атрофия и слабость поперечно-полосатых мышц (в том числе дыхательных), сопутствующая патология сердца и легких. Довольно специфичным признаком ГПС является платипноэ – усиление одышки в вертикальном положении (или сидя) и уменьшение ее в положении лежа. Нередко платипноэ сопровождается ортодеоксией – снижением артериальной оксигенации в вертикальном положении [6]. Ортодеоксией принято считать снижение PaO_2 на 5% и более (или ≥ 4 мм рт. ст.) при переходе больного из горизонтального положения в вертикальное. В основе ортодеоксии лежит преимущественная перфузия базальных отделов легких – внутрилегочное шунтирование крови возрастает, когда пациент находится в вертикальном положении.

При изучении когорты из 54 больных ЦП [7] клинически выраженный ГПС был обнаружен у 10 пациентов (18,5%), а субклиническая форма ГПС – у 7 (13%). Жалобы на одышку предъявляли все больные с ГПС, у 90% пациентов был выявлен цианоз. Изменения концевых фаланг пальцев в виде “барабанных палочек” имели максимальную положительную предсказательную ценность (75%), а одышка – максимальную отрицательную предсказательную ценность (100%) для диагностики ГПС. Типичной находкой у больных ГПС являются телеангиоэктазии на коже верхней половины туловища [8]. Отмечена достоверная взаимосвязь между выраженностью телеангиоэктазий на коже и дилатацией легочных сосудов [9].

Прогноз у пациентов с ГПС довольно плохой. По данным проспективного исследования [10] наличие ГПС служило основным независимым фактором летального исхода у больных ЦП: медиана выживаемости больных при наличии ГПС составила 10,6 мес, а у больных без ГПС – 40,8 мес. В течение 2,5 лет умерло 63% больных ГПС, ведущей причиной смерти был геморрагический шок вследствие желудочно-кишечного кровотечения. На выживаемость больных ГПС прямое влияние оказывает выраженность артериальной гипоксемии: более высокая летальность продемонстрирована у больных с более выраженной гипоксемией ($\text{PaO}_2 \leq 50$ мм рт. ст.) [11].

Патогенез ГПС изучен недостаточно. Морфологической основой ГПС является дилатация микроциркуляторного русла в легких. Дилатация легочных сосудов приводит к нарушению вентиляционно-перфузионного баланса, анатомическому и функциональному внутрилегочному шунтированию крови и развитию гипоксемии. Предполагается, что дилатация сосудов в легких связана с неадекватным метаболизмом вазоактивных субстанций в поврежденной печени [12]. Среди этих вазоактивных агентов важнейшее значение имеет оксид азота (NO). У больных ГПС повышен уровень NO в выдыхаемом воздухе, но после трансплантации печени происходит его снижение до нормальных зна-

чений [13]. Кроме того, при ГПС в системе легочной микроциркуляции усиливается экспрессия как эндотелиальной, так и индуцибельной NO-синтазы [14].

Причиной избыточной легочной вазодилатации может служить и кишечная эндотоксемия, развивающаяся вследствие транслокации из кишечника грамотрицательных бактерий в условиях портальной гипертензии. Это, в свою очередь, приводит к повышенной продукции NO и фактора некроза опухоли α [15]. Определенный вклад в развитие вазодилатации легочных сосудов могут вносить вазоактивный интестинальный пептид, субстанция P и предсердный натрийуретический пептид [16–18]. Недавно появилась новая гипотеза развития ГПС, согласно которой для больных ЦП характерно снижение гипоксической легочной вазоконстрикции, что и приводит к дилатации легочных сосудов [19].

Дилатация легочных сосудов является основной причиной гипоксемии при заболеваниях печени. В норме диаметр капилляров в альвеолах составляет около 7–15 мкм [20], и частицы размерами более 15 мкм обычно задерживаются в легочных сосудах. При дилатации легочных сосудов макроагрегаты альбумина с радиоактивной меткой, имеющие размеры более 20 мкм, могут проходить через них и попадать в системную циркуляцию [21], а диаметр легочных капилляров может достигать 500 мкм [22].

В основе гипоксемии лежат три механизма: вентиляционно-перфузионный дисбаланс (дилатация легочных сосудов приводит к повышенной перфузии), диффузионно-перфузионный дисбаланс и шунт [19]. Диффузионно-перфузионный дисбаланс служит уникальным механизмом гипоксемии, так как встречается только при ГПС [20]. Его суть состоит в том, что при расширении легочных капилляров увеличивается дистанция транспорта кислорода от альвеолы до центра капилляра, где проходит основной поток эритроцитов, содержащих гемоглобин, и, таким образом, неадекватная оксигенация гемоглобина приводит к развитию системной гипоксемии. Физическая нагрузка у больных ГПС сокращает время транспорта кислорода и увеличивает функциональный шунт, еще больше усугубляя гипоксемию [23]. Кислородотерапия способна компенсировать гипоксемию, обусловленную диффузионно-перфузионным и вентиляционно-перфузионным дисбалансом, но она малоэффективна при гипоксемии вследствие шунта.

С точки зрения морфологических изменений в системе легочного кровообращения ГПС может быть разделен на два типа [12]. Тип I встречается наиболее часто, характеризуется более диффузным поражением легочных сосудов, больные положительно отвечают на ингаляцию 100% кислорода. Для II типа ГПС характерны локальные изменения в виде артериовенозных шунтов и плохой ответ на ингаляцию 100% кислорода.

При обследовании больного ЦП и гипоксемией необходимо исключить другие возможные причины гипоксемии (хроническая обструктивная болезнь легких, ателектаз легкого, асцит, плевральный транссудат и др.). Тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр способст-

вуют выяснению причин одышки у пациентов с заболеваниями печени.

Стадия ГПС	P(A-a)O ₂ , мм рт. ст.	PaO ₂ , мм рт. ст.
Легкая	≥15	≥80
Среднетяжелая	≥15	≥60–80
Тяжелая	≥15	≥50–60
Очень тяжелая	≥15	<50

вуют выяснению причин одышки у пациентов с заболеваниями печени.

Газовый анализ состава артериальной крови является “золотым стандартом” оценки гипоксемии. Использование различных пороговых значений гипоксемии привело к тому, что данные о распространенности ГПС довольно сильно варьируют. При выборе в качестве критерия гипоксемии значения PaO₂ <70 мм рт. ст. диагноз ГПС является наиболее достоверным (при отсутствии конкурирующих кардиореспираторных заболеваний) [10].

Лучшим инструментом для скрининга гипоксемии у пациентов с патологией печени является альвеоло-артериальный градиент (таблица) [24]. Увеличение P(A-a)O₂ обнаруживают раньше, чем происходит снижение PaO₂ [8]. Кроме того, диагностическая точность этого показателя в отношении диагноза ГПС существенно выше по сравнению с диффузионной способностью легких [8].

Если у больного ЦП обнаружены изменения показателей газообмена, то использование методов лучевой диагностики и функциональных легочных тестов позволяет установить их причину. Для оценки дилатации легочных сосудов и функционального шунта в клинической практике используются двумерная эхокардиография (ЭхоКГ) с контрастным усилением, перфузионная сцинтиграфия легких, ангиопульмонография и проба с ингаляцией 100% кислорода.

Основным и наиболее доступным методом для выявления дилатации легочных сосудов служит **ЭхоКГ с контрастным усилением**. Метод дает возможность дифференцировать внутрилегочный и внутрисердечный шунты. В качестве контраста чаще всего используются микропузырьки воздуха, получаемые при взбалтывании физиологического раствора, их диаметр составляет около 15–20 мкм [25]. В норме эти микропузырьки задерживаются и абсорбируются в микроциркуляторном русле легких. При наличии внутрикардиального шунта справа налево микропузырьки появляются в левых камерах в течение 3 сердечных циклов после их инфузии [26]. У больных ГПС микропузырьки видны в левых камерах после 3-го сокращения, обычно между 3-м и 6-м сердечными циклами. ЭхоКГ также позволяет выявить и другие косвенные признаки ГПС – например, диастолическую дисфункцию правого желудочка, которая довольно часто встречается у больных ГПС. Однако использование ЭхоКГ с контрастным усилением для диагностики ГПС имеет ряд ограничений: метод не позволяет дать количественную оценку шунтирования и дифференцировать дилатацию легочных сосудов от артериовенозных анастомозов.

Перфузионная сцинтиграфия легких с использованием макроагрегатов альбумина, меченного ^{99m}Tc, более слож-

на для интерпретации результатов, однако метод позволяет дать количественную оценку внутрилегочного шунта [27]. При отсутствии патологии макроагрегаты альбумина размерами >20 мкм задерживаются в микроциркуляторном русле легких, а у больных с внутрисердечным или внутрилегочным шунтированием эти частицы выходят в системную циркуляцию и могут “задерживаться” в некоторых органах, в первую очередь в почках, селезенке и головном мозге. В норме в головном мозге задерживается не более 5% препарата, а при ГПС – более 6%. Как и ЭхоКГ, изотопный метод не позволяет различить внутрисердечный и внутрилегочный шунты.

Ангиопульмонография обычно используется у больных с плохим ответом на ингаляцию 100% O_2 (при повышении PaO_2 до уровня менее 300 мм рт. ст.) [25]. Данный инвазивный метод позволяет выявить анатомический тип ГПС. Для I типа характерны изменения сосудов в виде дилатации прекапиллярных артериол без артериовенозных анастомозов, а для II типа – локальные артериовенозные сообщения [28]. Ангиографическая картина при I типе ГПС может варьировать от минимальных изменений до распространенных диффузных “паукообразных” или “губкоподобных” изменений [29]. У больных со II типом ГПС для закрытия артериовенозных сообщений может быть проведена их эмболизация [28].

При **компьютерной томографии** грудной клетки у больных ГПС типичной находкой становится дилатация легочных артерий, как правило, в базальных отделах легких (см. рисунок). В норме легочные артерии на компьютерных томограммах не видны, но у больных ГПС они достаточно легко визуализируются в субплевральных отделах. Диаметр дистальных сегментарных артерий у больных ГПС может в 2 раза превосходить диаметр сопровождающих их бронхов [30].

В настоящее время не существует эффективной медикаментозной **терапии ГПС**. У отдельных больных использовались антагонисты оксида азота, приводившие к небольшому улучшению газообмена [31, 32]. Также для терапии ГПС использовались аналоги соматостатина, ингибиторы циклооксигеназы, глюкокортикостероиды, циклофосфамид, однако результаты их применения оказались разочаровывающими [29, 33–35]. Антибактериальная терапия у некоторых больных может привести к улучшению оксигенации [36]. В одном сообщении описан положительный эффект вазодилататора илоprostа у больного ГПС в виде уменьшения гипоксемии, одышки и повышения толерантности к физическим нагрузкам [37]. Недостатком всех работ, посвященных эффективности того или иного препарата при ГПС, является небольшое число наблюдений.

Для больных со II типом ГПС эффективным мероприятием служит транскатетерная **эмболизация артериовенозных фистул** [38]. Эмболотерапию у больных ГПС часто рассматривают как “мостик к трансплантации”.

Основными лечебными мероприятиями при ГПС служат **кислородотерапия** и ортотопическая трансплантация печени. Хотя кислородотерапия у больных ГПС не в состоянии полностью устранить гипоксемию, тем не менее описаны случаи выраженного клинического эффекта кислородотера-

пии [39]. В настоящее время длительная кислородотерапия рекомендована всем больным ГПС, несмотря на то, что пока нет доказательств улучшения выживаемости на ее фоне [24].

По предварительным данным **трансплантация печени** у 85% больных ГПС приводит к значительному улучшению или полному исчезновению гипоксемии [40]. Улучшение обычно наступает не сразу, иногда период восстановления газообмена занимает около года [41]. Летальность больных ГПС даже после трансплантации печени остается достаточно высокой: годовая выживаемость в когортном исследовании составила 71% [42]. Рабочая группа Европейского респираторного общества по гепатопульмональным сосудистым расстройствам рекомендует проводить трансплантацию печени больным ГПС при PaO_2 50–60 мм рт. ст. и индивидуально рассматривать каждый случай, если $PaO_2 < 50$ мм рт. ст. [24]. Таким образом, ортотопическая трансплантация печени может быть рекомендована больным с прогрессирующим, но не крайне тяжелым ГПС [43].

Список литературы

1. Krowka M.J. // Gut. 2000. V. 40. P. 1.
2. Stoller J.K. et al. // West. J. Med. 1995. V. 163. P. 133.
3. Hopkins W.E. et al. // Am. J. Cardiol. 1992. V. 70. P. 516.
4. Fluckiger M. // Wien Med. Wschr. 1884. V. 34. P. 1457.
5. Kennedy T.C., Knudson R.J. // Chest. 1997. V. 72. P. 305.
6. Seward J.B. et al. // Mayo Clin. Proc. 1984. V. 59. P. 221.
7. Alizadeh A.H.M. et al. // World J. Gastroenterol. 2006. V. 12. P. 1954.
8. Lima B.L.G. et al. // Mayo Clin. Proc. 2004. V. 79. P. 42.
9. Rodriguez-Roisin R. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1987. V. 135. P. 1085.
10. Schenk P. et al. // Gastroenterology. 2003. V. 125. P. 1042.
11. Swanson K.L. et al. // Hepatology. 2005. V. 41. P. 1122.
12. Krowka M.J., Cortese D.A. // Hepatology. 1990. V. 11. P. 138.
13. Rolla G. et al. // Hepatology. 1997. V. 26. P. 842.
14. Nunes H. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 879.
15. Zhang H.Y. et al. // World J. Gastroenterol. 2005. V. 11. P. 567.
16. Henriksen J.H. et al. // Scand. J. Gastroenterol. 1980. V. 15. P. 787.
17. Hортнагль H. et al. // Lancet. 1984. V. 1. P. 480.
18. Gines P. et al. // Hepatology. 1988. V. 8. P. 636.
19. Gotway M.B. et al. // Clin. Pulm. Med. 2005. V. 12. P. 61.
20. Davis H.H. et al. // Chest. 1978. V. 73. P. 507.
21. Wolfe J.D. et al. // Am. J. Med. V. 63. P. 746.
22. Williams A. et al. // Thorax. 1979. V. 34. P. 447.
23. Thorens J.B., Junod A.F. // Eur. Respir. J. 1992. V. 5. P. 754.
24. Rodriguez-Roisin R. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. P. 861.
25. Kamath P.S. // J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. V. 17. P. S253.
26. Shub C. et al. // Mayo Clin. Proc. 1976. V. 51. P. 81.
27. Abrams G.A. et al. // Gastroenterology. 1998. V. 114. P. 305.
28. Ryu J.K., Oh J.H. // Clin. Imaging. 2003. V. 27. P. 97.
29. Krowka M.J. et al. // Chest. 1993. V. 104. P. 515.
30. Lee K.N. et al. // Radiology. 1999. V. 211. P. 549.
31. Schenk P. et al. // Ann. Intern. Med. 2000. V. 133. P. 701.
32. Brussino L. et al. // Lancet. 2003. V. 362. P. 43.
33. Shijo H. et al. // Chest. 1991. V. 99. P. 1027.
34. Soderman C. et al. // J. Hepatol. 1994. V. 21. P. 52.
35. Cadranel J. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 146. P. 526.
36. Rabiller A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 514.
37. Krug S. et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. V. 19. P. 1140.
38. Poterucha J.J. et al. // Hepatology. 1995. V. 21. P. 96.
39. Fukushima K.Y. et al. // J. Gastroenterol. 2007. V. 42. P. 176.
40. Lange P.A., Stoller J.K. // Clin. Chest Med. 1996. V. 17. P. 115.
41. Fallon M.B. et al. // Gastroenterology. 1997. V. 113. P. 606.
42. Arguedas M. et al. // Hepatology. 2003. V. 37. P. 192.
43. Hoepfer M.M. et al. // Lancet. 2004. V. 363. P. 1461. ●