

ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

УДК 616.36—008.6
Поступила 26.12.2008 г.



Л.Ю. Ильченко, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета;
И.Г. Федоров, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета;
А.А. Карабиненко*, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета;
Р.С. Осканова, аспирант кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета;
Г.И. Сторожаков, д.м.н., академик РАМН, зав. кафедрой госпитальной терапии №2 лечебного факультета

Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва

English

Hepatopulmonary syndrome: state of a problem

L.Yu. Ilchenko, MD, professor of the medical faculty hospital therapy chair №2;
I.G. Fyodorov, c.m.s., assistant of the medical faculty hospital therapy chair №2;
A.A. Karabinenko, MD, professor of the medical faculty hospital therapy chair №2;
R.S. Oskanova, graduate student of the medical faculty hospital therapy chair №2;
G.I. Storozhakov, MD, academician of the RAMS, head of the medical faculty hospital therapy chair №2

The N.I. Pirogov Russian state medical university of the Ministry of public health, Moscow

A portal hypertension is one of the leading syndromes characteristic of the liver cirrhosis. The serious disturbances of circulation, accompanying the liver cirrhosis, are in a basis of the circulation disorders in all the organs practically, including the lungs, with the critical pathologic change development in them. The variants of the lung lesions, the characteristics of the lung lesion basic syndromes at the liver cirrhosis (a hepatopulmonary syndrome, a portopulmonary hypertension syndrome), the methods of diagnosis and treatment of the patients (including a medicamental correction and surgical treatment) are regarded.

Key words: portal hypertension, hepatopulmonary syndrome, a portopulmonary hypertension syndrome.

Портальная гипертензия (ПГ) — один из ведущих синдромов, характерных для цирроза печени (ЦП). Тяжесть ее основных клинических проявлений, как правило, определяет прогноз и тактику лечения. В настоящее время ПГ рассматривается как полисиндром с вовлечением многих органов-мишеней, проявляющийся различными клиническими формами [1]. Уровень портального давления зависит от внутripеченочной и портальной резистентности сосудов, величины портального кровотока и состояния сердечно-сосудистой системы в целом. Развитие ПГ определяется многими факторами: нервной и гуморальной регуляцией, взаимоотношениями клеток, формирующих синусоидальный кровоток, медиаторами вегетативной нервной системы и др.

Вследствие нарушения равновесия этих составляющих, обеспечивающих физиологические процессы и нормальный уровень портального давления, отмечается развитие коллатерального кровообращения, варикозное расширение вен пищевода, нередко ассоциированное с развитием портальной гастро-, энтеро- и колопатии, спленомегалией, асцитом. Серьезные нарушения кровообращения, сопровождающие ЦП, лежат в основе не только ПГ и свойственных ей осложнений — кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, асцит, энцефалопатия, — но и расстройств циркуляции практически во всех органах, включая легкие, с развитием в них тяжелых патологических изменений.

*Карабиненко Александр Александрович, тел. раб. 8(495) 321-78-10, сот. 8-903-966-86-41

Выделяют различные варианты поражений легких, связанных с заболеваниями печени:

1. Поражение легких, сочетанное с поражением печени в рамках одного заболевания (недостаточность α_1 -антитрипсина, муковисцидоз, наследственная геморрагическая телеангиэктазия — болезнь Ослера—Вебера—Рандю, саркоидоз).

2. Поражение легких, патогенетически связанное с заболеванием печени — иммунные внепеченочные проявления (фиброзирующий альвеолит, легочный гранулематоз, легочный васкулит).

3. Осложнения ПГ при ЦП (базальные ателектазы или дистелектазы, гидроторакс, портопульмональная гипертензия — ППГ, гепатопульмональный синдром — ГПС).

Характеристика синдромов поражения легких при циррозе печени

При ЦП с ПГ формируется шунтовый (окольный) кровоток, минуя печень. Он осуществляется по коллатеральным путям как компенсаторная гемодинамическая реакция в ответ на гипертензию и на препятствие (окклюзию) внутривенечного кровотока, которое возникает вследствие фиброзирующей трансформации паренхимы печени. В результате этого происходит сброс недетоксированной крови из портальной системы кровотока по венозным и артериовенозным шунтам в большой круг кровообращения.

Выделяют два синдрома поражения легких при хронических заболеваниях печени (ХЗП) [2—5].

Гепатопульмональный синдром (ГПС). Встречается у больных с патологией печени примерно в 4—47% случаев, его специфическими признаками являются артериальная гипоксемия и внутрилегочная сосудистая дилатация, обусловленная неадекватным синтезом и/или метаболизмом локальных вазоактивных веществ [3, 6]. ГПС — трудно диагностируемое, тяжелое осложнение ЦП, наиболее часто наблюдаемое при ЦП класса С по **Child-Pugh** (более 60%). Он представляет собой синдром дыхательной дисфункции, усиливающейся по мере прогрессирования печеночной недостаточности и нарушения оксигенации крови в легких ($p_aO_2 < 70$ мм рт. ст.; альвеолярно-артериальный градиент ААГ > 20 мм рт. ст.) [3]. Развитие ГПС не зависит от этиологии ЦП, пола, возраста больного. Летальность при $p_aO_2 < 50$ мм рт. ст. составляет 30%, после проведения трансплантации печени летальность в течение года при развитии ГПС превышает 40% [7]. Выделяют два типа ГПС.

1-й тип ГПС формируется при диффузной дилатации прекапиллярного русла легких. При этом респираторная поддержка с помощью вдыхания увлажненного кислорода значительно улучшает процессы оксигенации крови.

2-й тип ГПС обусловлен наличием локально расширенных артериол, образованием единичных внутривенечных артериовенозных шунтов. Для это-

го варианта ГПС характерно отсутствие реакции на вдыхание кислорода.

Морфологический субстрат ГПС проявляется прекапиллярно-капиллярной дилатацией (функциональное шунтирование), которая характеризуется раскрытием легочных артериовенозных шунтов, расширением микроциркуляторного русла («плевральные спидеры») [8]. Кроме этого, важной составляющей формирования ГПС является истинный анатомический субстрат — артериовенозные шунты, развивающиеся у пациентов с ЦП вследствие прогрессирования ПГ. Они также приводят к уменьшению эффективной вентиляции легких, особенно выраженной при смене положения тела (например, из горизонтального в вертикальное). В норме артериовенозные анастомозы (менее 10%) не активны. Однако при декомпенсации ХЗП под влиянием биологически активных сосудорасширяющих веществ отмечается раскрытие этих шунтов, что может привести к выраженной артериальной гипоксемии.

Экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что центральную роль в патогенезе ГПС играет легочная гиперпродукция окиси азота NO [6—8]. Его повышенные концентрации в выдыхаемом воздухе положительно коррелируют с увеличенным ААГ кислорода. Кроме того, значительная экспрессия эндотелиновых рецепторов типа V_1 индуцирует синтазу NO эндотелиальных клеток, что приводит к выделению NO и вазодилатации [2, 9]. При этом расширяются преимущественно сосуды, участвующие в формировании артериовенозных шунтов, которые выглядят как паукообразные гемангиомы на плевре [10—12]. В развитии ГПС обсуждается также участие фактора некроза опухоли (TNF- α), эндотелина-1 (ET-1), бактериальных липополисахаридов, усиливающих образование этих субстратов и гиперпродукцию окиси углерода, карбоксигемоглобина [13]. Нарушение диффузии газов в легких — один из существенных патогенетических механизмов развития ГПС.

Наряду с этим при ГПС формируется сброс крови из портальной системы в венозное русло малого круга кровообращения и далее в сердце, головной мозг, что выражается в появлении одышки (платипноэ) и усилении проявлений энцефалопатии.

Таким образом, гепатопульмональный синдром — комплекс структурно-функциональных изменений в нижних отделах респираторного тракта у больных с заболеваниями печени. Дилатация прекапилляров приводит к снижению перфузии наименее вентилируемых отделов легких, нарушаются функции констрикторных сфинктеров легочных артериол. В тяжелых случаях при ГПС формируется прямое внутривенечное и внутривенечное шунтирование крови, минуя капиллярное русло.

Синдром портопульмональной гипертензии (ППГ). В соответствии с классификацией, принятой в 1998 г. на Всемирной конференции, посвященной проблемам первичной легочной гипертензии, в основе ППГ лежит легочная гипертензия,

ассоциированная с ХЗП или ППГ. Для ППГ характерно повышение давления в легочной артерии (более 25 мм рт. ст. — в покое и выше 30 мм рт. ст. — при физической нагрузке), а также увеличение легочного сосудистого сопротивления (более 120 дин·с·см⁻⁵) [2]. ППГ встречается у 2—8% больных ЦП [4]. Их пятилетняя выживаемость при давлении в легочной артерии более 59 мм рт. ст. и отсутствии других факторов риска, как правило, не превышает 10% [2]. Развитие ППГ прежде всего определяется наличием гиперволемии малого круга кровообращения на фоне сформированного гипердинамического характера системного кровообращения. К усилению проявлений ППГ приводит вазоконстрикция мелких ветвей легочной артерии. Вследствие этого начинает изменяться клеточная структура сосудистого русла, отмечается пролиферация эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток. Среди клинических симптомов и синдромов ППГ выделяют легочные васкулиты, развитие прямых портопультмональных шунтов, усиление внутрисосудистого свертывания как начальных проявлений ДВС (диссеминированного внутрисосудистого свертывания), углубление которого может привести к развитию тромбозмболии легочной артерии. У больных ЦП легочная гипертензия способствует усилению перегрузки правых отделов сердца, нарушению кровотока по портальной вене, вследствие чего отмечается утяжеление клинического течения ХЗП. ППГ характеризуется повышением легочного артериального давления, артериолярной вазоконстрикцией и локальной гиперпродукцией вазоконстрикторных субстанций.

Клинические проявления ГПС

К основным клиническим проявлениям ГПС относят одышку и центральный цианоз. Различают учащенное поверхностное дыхание — платипноэ и усиление одышки при переходе из горизонтального положения в вертикальное или в позу сидя в связи со снижением альвеолярного p_aO_2 (ортодеоксия). Менее специфичными для ГПС являются телеангиэктазии на коже и «барабанные палочки» [2, 3, 6]. Физикальные данные могут выявить заболевание печени, в то время как изменения со стороны легких и сердца, при отсутствии сопутствующей патологии, минимальны. При физической нагрузке усиливается тахикардия, повышается пульсовое артериальное давление. Формирование шунтирования крови в легких приводит к увеличению сердечного выброса, минутного объема сердца и вентиляции легких, что также проявляется усилением одышки и тахикардии. Особое место при поражениях печени занимает синдром «расширения внутрилегочных сосудов» при развитии ишемического гепатита [14]. В случаях нарастания ППГ может формироваться правожелудочковая недостаточность, проявления которой нарастают при наличии асцита, гидроторакса, анемии и др.

Методы выявления ГПС

Так как в основе ГПС лежит гипоксемия, диагностический поиск должен начинаться с **исследования газового состава крови**, причем оценку необходимо проводить как в вертикальном, так и горизонтальном положении больного. По результатам анализа крови оценивают характер диффузии газов в легких: диффузия оксида углерода менее 80%, а также снижение насыщения капиллярной крови кислородом (не превышает 92%) свидетельствуют о наличии ГПС. С целью динамической оценки (для уточнения типа ГПС) влияния физических нагрузок и определения резерва используют показатель парциального давления кислорода — p_aO_2 . В качестве функциональной пробы применяют вдыхание чистого увлажненного кислорода (2—4 л/мин). На наличие внутрилегочного шунтирования может указывать $p_aO_2 < 70$ мм рт. ст.

На современном этапе «золотым» стандартом выявления внутрилегочной сосудистой дилатации и артериовенозных анастомозов является **двухмерная эхокардиография (эхоКГ) с контрастным усилением**. Появление контрастного вещества в левом предсердии (между 3-м и 6-м сердечными циклами) свидетельствует о наличии типичных для ГПС шунтов [6, 15, 16]. У больных ХЗП с наличием ГПС выявлено достоверное повышение объема левого предсердия (LAV) по сравнению с его значениями в группе контроля ($55,1 \pm 7,5$ и $37,1 \pm 9,3$ мл соответственно, $p < 0,05$); чувствительность составила 86,3%, специфичность — 81,2%, что позволило предлагать определение LAV (>50 мл) в качестве доступного критерия диагностики ГПС [17].

Для диагностики ГПС широко применяется **перфузионная сцинтиграфия** легких с использованием радиофармацевтического препарата — макроагрегата альбумина, меченного ^{99m}Tc (рис. 1), обладающая высокой чувствительностью и специфичностью. В норме макроагрегаты, достигающие 20 нм в диаметре, почти полностью остаются в системе легочной циркуляции. При ГПС они выявляются в других органах, прежде всего в головном мозге и селезенке [3, 15, 18].

Для уточнения типа ГПС проводят **ангиопульмонографию**, благодаря которой представляется возможным дифференцировать диффузное расширение легочных сосудов при ГПС 1-го типа от образовавшихся отдельных (изолированно) внутрилегочных шунтов при ГПС 2-го типа.

Применение **компьютерной томографии** органов грудной клетки позволяет подтвердить наличие дилатации легочных артериол при ГПС, а также исключить возможность самостоятельного заболевания легких (рис. 2).

ППГ наиболее точно выявляется с помощью **катетеризации сердца**.

Для исключения легочных синдромов у больных ХЗП целесообразно соблюдение алгоритма

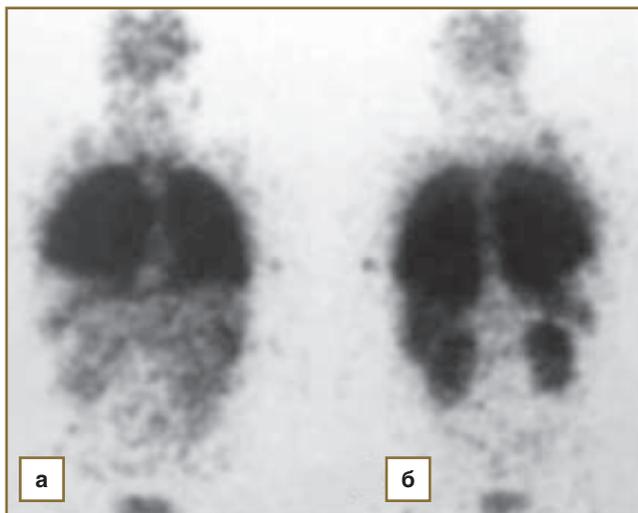


Рис. 1. Радиоизотопное сканирование легких при ГПС: а — вид спереди, б — вид сзади. Альбумин, меченный ^{99m}Tc (размер частиц от 10 до 90 мкм, в среднем — 20—50 мкм). В норме 95% его «захватывается» легкими (при внутрилегочной вазодилатации — менее 40%). Препарат регистрируется в легких, печени, селезенке, почках, мочевом пузыре, головном мозге, щитовидной железе



Рис. 2. Компьютерная томография легких при ГПС. Дилатация легочных артериол

обследования, основанного на методах клинико-инструментальных исследований [19]. Учитывая возможность развития выраженных нарушений функционального состояния печени, в частности снижение белково-синтетической функции, приводящей к гипокоагулопатии и нередко с последующим формированием ДВС, целесообразно в алгоритм обследования пациентов с декомпенсированным ЦП и наличием ГПС включать определение D-димеров в сыворотке крови [20].

Ведение пациентов с гепатопульмональным синдромом

Терапия ГПС должна заключаться в назначении лекарственных препаратов, уменьшающих внутрилегочную сосудистую дилатацию, прежде всего

за счет снижения продукции NO. К сожалению, эта терапевтическая цель пока еще не достигнута, так как не проведены полноценные клинические испытания по применению специфических ингибиторов различных изоэнзимов NOS [2].

Медикаментозная коррекция дыхательной недостаточности у пациентов с ХЗП, обусловленной ППГ и ГПС, не разработана. Попытки применения блокаторов бета-адренорецепторов, симпатомиметиков, аналогов соматостатина и других средств, гипотетически способных оказывать влияние на легочные прекапилляры, оказались неэффективными.

В экспериментальных исследованиях отмечена эффективность препаратов, подавляющих патологическую микрофлору кишечника и ее транслокацию [21]. Получены предварительные данные, свидетельствующие об эффективности применения глицина, проявляющейся снижением содержания в крови легочных вазодилаторов [12]. На основе данных, полученных в эксперименте, обсуждается возможность применения пентоксифиллина, ингибитора синтеза $\text{TNF-}\alpha$ [22].

В терапии пациентов с ХЗП и ППГ предложено использовать препарат **бозентан, способствующий** уменьшению не только легочной гипертензии, но и ПГ [4]. Для коррекции ППГ рассматривается возможность применения простаглицина, антагонистов рецепторов ET-1 [22—24].

Более убедительными являются результаты **хирургического лечения ГПС**. Так, при наличии ГПС 2-го типа нашла применение селективная эмболизация отдельных артериовенозных шунтов. Использование трансъюгулярного внутрипеченочного шунта также позволяет временно уменьшить проявления ГПС при ожидании трансплантации печени [25]. Вместе с тем предварительные результаты влияния его на проявления ГПС у лиц, перенесших трансплантацию печени, требуют дальнейшего подтверждения.

Единственным эффективным методом лечения при ГПС является **ортотопическая трансплантация печени** [26] или пересадка комплекса органов (печень—легкие, печень—легкие—сердце). Высказывается мнение о неэффективности трансплантации в случаях ППГ [27]. Дренажирование плевральной полости применяют при выраженной дыхательной недостаточности [28]. К сожалению, прогноз при ГПС в отсутствие возможности проведения трансплантации печени остается неблагоприятным.

В клинической практике российских врачей возможности хирургической коррекции ГПС весьма ограничены. Уменьшить уровень гипоксемии позволяет проведение интраназальной ингаляции увлажненного кислорода [29].

Таким образом, ППГ и ГПС — тяжелые осложнения ЦП, сопровождающиеся высокой летальностью и представляющие серьезную, до настоящего времени практически не решенную проблему. Формирование печеночно-легочного синдрома спо-

способствует усилению артериальной гипоксемии, что отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов и прогнозе ХЗП.

Работа написана при поддержке РФНФ, грант № 080600738.

Литература

1. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Чепур С.В., Ганчо В.Ю. Портальная гипертензия у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. СПб: Береста; 2004; 320 с.
2. Гарбузенко Д.В. Портопультмональная гипертензия и гепатопультмональный синдром у больных циррозом печени. Пульмонология 2006; 1: 103—107.
3. Шутьпекова Ю.О., Соколова И.А. Гепатопультмональный синдром: патологическая физиология, клиническое течение, диагностика и лечение. Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол 2006; 4: 16—21.
4. Colle I., Van Steenkiste C., Geerts A., Van Vlierberghe H. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: what's new? Acta Gastroenterol Belg 2007; 70: 203—209.
5. Dollinger M.M. Pulmonary complication of liver disease. Schweiz.Rundsch Med Prax 2006; 4: 1539—1542.
6. Fallon M.B. Pulmonary vascular complications of liver disease. Pathophysiologic basis for the therapy of liver disease. Postgraduate Course AASLD 2007; 216—224.
7. Martínez-Palli G., Gómez F.P., Barberà J.A. et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. World J Gastroenterol 2006; 28: 5878—5883.
8. Rolla G., Heffler E., Bommarito L. et al. Exhaled nitric oxide as a marker of diseases. Recent Prog Med 2005; 96: 634—640.
9. Ольбинская Л.И., Антоненко Н.И. Взаимосвязь функционального состояния печени и гемодинамики легких у больных циррозом печени. Сов мед 1980; 8: 12—16.
10. Arguedas M.R., Drake B.B., Kapoor A. et al. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. Gastroenterol 2005; 128: 328—333.
11. Moller S., Krag A., Henriksen J.H., Bendtsen F. Pathophysiological aspects of pulmonary complications of cirrhosis. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 419—427.
12. Zhang H.Y., Han D.W., Wang X.C. et al. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome. World J Gastroenterol 2005; 11: 567—572.
13. Garcia-Tsao G. Portal hypertension. Curr Opin Gastroenterol 1999; 15: 260—269.
14. Fuhrmann V., Madl C., Mueller C. et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. Gastroenterol 2006; 131: 69—75.
15. Abrams G.A., Nanda N.C., Dubovski E.V. et al. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: A new approach. Gastroenterol 1998; 114: 305—310.
16. Rollán M.J., Muñoz A.C., Pérez T., Bratos J.L. Value of contrast echocardiography for the diagnosis of hepatopulmonary syndrome. Eur J Echocardiogr 2007; 8: 408—410.
17. Zamirian M., Aslani A., Shahrzad S. Left atrial volume: a novel predictor of hepatopulmonary syndrome. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1392—1396.
18. Varghese J., Ilias-basha H., Dhanasekaran R. et al. Hepatopulmonary syndrome — past to present. Ann Hepatol 2007; 6: 135—142.
19. Ioachimescu O.C., Mehta A.C., Stoller J.K. Hepatopulmonary syndrome following portopulmonary hypertension. Eur Respir J 2007; 29: 1277—1280.
20. Сторожаков Г.И., Карабиненко А.А., Федоров И.Г. и др. Гепатопультмональный синдром у больных циррозом печени. РЖГГК 2008; №1 (Приложение №31): с. 13.
21. Zhang H.Y., Han D.W., Zhao Z.F. et al. Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: a new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia. World J Gastroenterol 2007; 13: 3500—3507.
22. Zhang J., Ling Y., Tang L. et al. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome. J Appl Physiol 2007; 102: 949—955.
23. Tang L., Luo B., Patel R.P. et al. Modulation of pulmonary endothelial endothelin B receptor expression and signaling: implications for experimental hepatopulmonary syndrome. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 292: 1467—1472.
24. Golbin J.M., Krowka M.J. Portopulmonary hypertension. Clin Chest Med 2007; 28: 203—218.
25. Therapondos G., Wong F. Miscellaneous indications for transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 1161—1166.
26. Schiffer E., Majno P., Mentha G. et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. Am J Transplant 2006; 6: 1430—1437.
27. Huffmyer J.L., Nemergut E.C. Respiratory dysfunction and pulmonary disease in cirrhosis and other hepatic disorders. Respir Care 2007; 52: 1030—1036.
28. Kakizaki T., Yoshinaga T., Higuchi T. et al. Hepatic hydrothorax in the absence of ascites. Liver 1998; 18: 216—220.
29. Fukushima K.Y., 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—180.