

DOI: 10.26693/jmbs06.03.045

УДК 616.24-008.811.6-036.12

Потий В. В.¹, Кириенко В. Т.², Глухова Е. И.¹,
Куницкая О. С.¹, Потий Д. А.¹

ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина²Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

Цирроз печени часто сопровождается осложнениями со стороны легочной системы. К ним относятся гидроторакс, портопультмональная гипертензия и гепатопультмональный синдром. Печеночный гидроторакс поражает примерно 6-10% пациентов с терминальной стадией заболевания печени и является результатом прохождения асцитической жидкости в плевральную полость через дефекты диафрагмы. Портопультмональная гипертензия определяется как легочная артериальная гипертензия, которая развивается на фоне портальной гипертензии в результате хронического заболевания печени или без него, при отсутствии других причин повышения давления в легочных сосудах. Распространенность портопультмональной гипертензии составляет от 2% до 8,5% среди пациентов с портальной гипертензией и сочетается с плохим прогнозом. Гепатопультмональный синдром характеризуется внутрилегочным расширением микрососудов, которое вызывает внутрилегочное шунтирование и приводит к нарушению газообмена при заболеваниях печени, и ассоциировано со снижением качества и продолжительности жизни у пациентов с циррозом. К гепатопультмональному синдрому принадлежит триада: нарушение функции печени и / или портальная гипертензия, дилатация внутрилегочных сосудов и нарушение газообмена при отсутствии других причин нарушения легочной функции. Распространенность гепатопультмонального синдрома варьирует в зависимости от исследуемых групп от 5% до 30%. Самым частым симптомом осложнения является одышка, но в большинстве случаев гепатопультмональный синдром протекает бессимптомно. Снижение сатурации кислорода меньше 96%, соответствует снижению $PaO_2 < 70$ мм рт.ст., и свидетельствует о возможном развитии гепатопультмонального синдрома. В случае положительного скрининга, всем пациентам необходимо провести анализ газов крови с целью определения PaO_2 и альвеолярно-артериального градиента O_2 . Эхокардиография с контрастным усилением и введением взболтанного физиологического раствора является золотым стандартом в диагностике дилатации внутрилегочных сосудов. Единственным эффективным

методом лечения гепатопультмонального синдрома, является трансплантация печени, которая способна не только улучшить качество жизни, но и обеспечить долгосрочную выживаемость таких пациентов. Полное восстановление нарушенного газообмена, наблюдается в течении года после трансплантации печени у большинства больных с циррозом и гепатопультмональным синдромом.

Ключевые слова: гепатопультмональный синдром, цирроз печени, вентиляция, перфузия, внутрилегочная вазодилатация, эхокардиография с контрастным усилением, трансплантация печени.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Епідеміологічні та клінічні особливості природного перебігу парентеральних вірусних гепатитів у сучасний період», № гос. регистрации 0116U004059.

Введение. Первым ученым, который установил патогенетическую связь между поражением легких и печени был М. Флукигер, который еще в 1884 году описал поражение легких у женщины с циррозом печени и цианозом без какой-либо другой очевидной причины легочного заболевания. Спустя почти 100 лет в 1977 году, ученые Кеннеди и Кнудсон подробно описали признаки гепатопультмонального синдрома (ГПС) и официально стали основоположниками термина «гепатопультмональный синдром» [1]. Поскольку в основе ГПС лежит аномалия легочной сосудистой сети, связанная с заболеванием пени, его часто путают с портопультмональной гипертензией. Однако, для ГПС характерно расширение сосудов и гипоксемия, тогда как портопультмональная гипертензия характеризуется обструкцией сосудов и / или сужением сосудов, что приводит к легочной артериальной гипертензии.

В данном обзоре описаны причины, механизмы развития, критерии диагностики ГПС, представлена классификация по локализации расширенных легочных сосудов и степени тяжести данного осложнения, описаны методы диагностики, с точки зрения информативности и безопасности применения, а также существующее на сегодняшний день лечение ГПС.

ГПС представляет собой легочное осложнение хронического заболевания печени, которое характеризуется недостаточной оксигенацией артериальной крови и расширением внутрилегочных сосудов. ГПС встречается у 5-30% взрослых с заболеваниями печени [2]. Главной причиной развития ГПС является цирроз печени любой этиологии (вирусный, алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит и т.д.). Причем степень компенсации цирроза не так важна для развития ГПС, как сам факт наличия цирроза печени. Даже компенсированный (класс А по шкале Чайлда – Пью) и недиагностированный (например, бессимптомный или с минимальными симптомами) цирроз может привести к ГПС, а оксигенация может ухудшиться, несмотря на все еще относительно стабильную функцию печени [3]. Кроме того, причиной ГПС также может быть нецирротическая портальная гипертензия с сохраненной функцией печени, например, при тромбозе воротной вены, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Вильсона и мальформация Абернети.

Пересмотренные диагностические критерии ГПС включают триаду: хроническое заболевание печени и/или портальная гипертензия, дилатация легочных сосудов и нарушение газообмена при отсутствии других причин нарушения легочной функции (табл. 1).

Таблица 1 – Диагностические критерии ГПС

| |
|--|
| Наличие заболевания печени и / или портальной гипертензии |
| Парциальное давление кислорода (PaO_2) <80 мм рт. ст. или альвеолярно-артериальный градиент кислорода ≥ 15 мм рт. ст. (или > 20 мм рт. ст. для пациентов старше 65 лет) при дыхании окружающим воздухом |
| Документированное расширение внутрилегочных сосудов с помощью эхокардиографии с контрастным усилением и введением взболтанного физиологического раствора или сканирования перфузии легких с радиоактивным альбумином |

При определении нарушений газообмена повышенный альвеолярно-артериальный градиент кислорода (>15 мм рт. ст. или >20 мм рт. ст. для возраста > 65 лет) был предложен как наиболее чувствительный маркер нарушения легочной функции у пациентов с циррозом. При этом оценка PaO_2 в артериальной крови имеет решающее значение для классификации ГПС по степени тяжести. По анализу газов артериальной крови можно выделить четыре степени тяжести ГПС (табл. 2).

Вазодилатация внутрилегочных капилляров является основным анатомическим нарушением, связанным с ГПС, что приводит к нарушению артериальной оксигенации из-за несоответствия вентиляции и перфузии. Диаметр расширенных

Таблица 2 – Классификация тяжести ГПС

| | |
|---------------|---|
| Легкий | Альвеолярно-артериальный градиент кислорода ≥ 15 мм рт. ст., $PaO_2 \geq 80$ мм рт. ст. |
| Умеренный | Альвеолярно-артериальный градиент кислорода ≥ 15 мм рт. ст., PaO_2 от ≥ 60 мм рт. ст. до <80 мм рт. ст. |
| Тяжелый | Альвеолярно-артериальный градиент кислорода ≥ 15 мм рт. ст., PaO_2 от ≥ 50 мм рт. ст. до <60 мм рт. ст. |
| Очень тяжелый | Альвеолярно-артериальный градиент кислорода ≥ 15 мм рт. ст., $PaO_2 < 50$ мм рт. ст. |

сосудов может варьировать от 15-100 мкм, а в некоторых случаях до 500 мкм при наличии ГПС, тогда как обычно он составляет от 8 мкм до 15 мкм [4]. Расширение прекапиллярных и капиллярных сосудов в сочетании со сниженным или отсутствующим тонусом легочной сосудистой сети приводит к усилению легочного кровотока, что также усиливается гипердинамической циркуляцией при заболевании печени. Таким образом, происходит избыточная перфузия ложа альвеолярных капилляров в сочетании с уменьшением времени прохождения эритроцитов, при этом вентиляция остается неизменной. В результате чрезмерное количество крови проходит по малому кругу кровообращения без завершения газообмена, что приводит к увеличению градиента альвеолярных артерий и артериальной гипоксемии, особенно, во время мышечной активности [5].

Внутрилегочное артериовенозное шунтирование – еще один механизм, вызывающий артериальную гипоксию при ГПС. Смешанная кровь проходит через плевральные и легочные артериовенозные коммуникации непосредственно в центральный кровоток, не контактируя с альвеолами. Наличие более выраженных сосудистых растяжений и артериовенозных коммуникаций в нижних зонах легких, может объяснить механизм ортодеоксии, то есть снижение PaO_2 при переходе пациента из положения лежа на спине в вертикальное положение [6]. Гравитационное перераспределение легочного кровотока приводит к избыточной перфузии нижних зон легких и усилению внутрилегочного шунтирования, возможно, из-за более измененного, неадаптированного сосудистого тонуса [7].

По-видимому, тяжесть артериальной гипоксемии связана со степенью несоответствия вентиляции и перфузии, внутрилегочным шунтированием и нарушением диффузии [8]. Введение 100% кислорода (≥ 300 мм рт. ст. (40,0 кПа)) может уменьшить гипоксию в некоторых случаях ГПС, поскольку оно обеспечивает давление, достаточное для частичного преодоления диффузионного ограничения, возникающего из-за расширенных легочных сосудов [9]. Однако PaO_2 не влияет на

то, что гипоксия является результатом чрезмерного артериовенозного шунтирования.

Наличие внутрилегочной дилатации можно оценить несколькими методами, но эхокардиография с контрастным усилением и введением взболтанного физиологического раствора считается золотым стандартом.

Точный механизм вазодилатации до конца не изучен и по этому поводу продолжают множественные исследования. С одной стороны, предполагается, что из-за повышенной выработки печенью эндотелина 1 (ET1) и легочного эндотелина В (ЕТВ), в легких происходит стимуляция легочной эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS). Стимуляция eNOS в свою очередь вызывает повышенный синтез оксида азота (NO), который обладает мощным сосудорасширяющим эффектом [10, 11]. С другой стороны, транслокация кишечных бактерий и эндотоксемия, которые имеют место у пациентов с заболеваниями печени, приводит к массовому накоплению макрофагов и моноцитов в легких [12]. Эти клетки высвобождают фактор некроза опухоли альфа (TNF-альфа) в легочных сосудах, что приводит к активации индуцибельной синтетазы оксида азота (iNOS). Стимуляция iNOS также вызывает избыточный синтез NO. Накопление бактерий и повышенное содержание NO приводят к повышению уровня гемоксигеназы. Последняя вызывает деградацию гема, и приводит к увеличению производства оксида углерода (CO). Таким образом, повышенный синтез NO и CO играет решающую роль в расширении сосудов легких. Кроме того, макрофаги, моноциты и TNF-альфа активируют фактор роста эндотелия сосудов, что приводит к усилению ангиогенеза в легочной сосудистой сети. В свою очередь, расширение сосудов и избыточный ангиогенез приводят к образованию артериовенозного шунта в легочной сосудистой сети, что является причиной несоответствия вентиляции и перфузии. Расширение легочной сосудистой сети ведет к сокращению времени прохождения клеток крови через сосудистую сеть, что в свою очередь приводит к прохождению большего количества крови без газообмена. Некоторая кровь может проходить через атриовентрикулярные шунты, не сталкиваясь с альвеолами, поэтому в этих клетках не происходит газообмена вообще. Также наблюдается увеличение толщины стенок легочных капилляров, что вызывает нарушение диффузии газов.

По локализации расширенных легочных сосудов выделяют два типа ГПС. ГПС I типа характеризуется расширением сосудов на прекапиллярном уровне вблизи газообменных узлов легких. Для ГПС II типа характерно большее расширение

сосудов, вызывающее артериовенозные шунты от газообменных единиц легких [13].

Прогрессирующая одышка – наиболее частый симптом среди пациентов с ГПС. В большой группе пациентов, включенных в список для трансплантации печени, было обнаружено, что одышка была значительно более частой у пациентов с ГПС, чем у пациентов без такового [14]. Однако одышка не является специфичным симптомом для ГПС, поскольку она часто встречается у больных с заболеваниями печени и связана с такими осложнениями как анемия, асцит, гидроторакс и мышечная кахексия. Кроме того, ГПС также может протекать бессимптомно, особенно у пациентов с легкой гипоксией и нарушением градиента альвеолярных артерий, при этом одышка чаще наблюдается у пациентов с ГПС и PaO_2 ниже 70 мм рт. ст.

Другая форма одышки – платипноэ, считается патогномоничной для ГПС. Платипноэ – состояние ухудшающейся одышки, когда пациент переходит из положения лежа на спине в вертикальное положение. Данное состояние является результатом снижения PaO_2 в артериальной крови на $\geq 5\%$ (или ≥ 4 мм рт.ст.). При переводе положения тела из лежа на спине в вертикальное положение, происходит увеличение перфузии у основания легких, что приводит к повышению внутрилегочного шунтирования (ортодеоксия). Ортопноэ – усиление одышки в положении лежа, также чаще наблюдается у пациентов с ГПС. Другими симптомами, описанными у больных с циррозом печени и развитием ГПС являются цианоз, повышенная утомляемость, сосудистые «звездочки» и деформация дистальных фаланг по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол». Сосудистые «звездочки», были предложены в качестве кожного маркера ГПС. Появление сосудистых «звездочек», возможно, тесно связано с патогенетическими механизмами развития самого ГПС, т.е. нарушением баланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими веществами. В одном из исследований, одышка, показала отрицательную прогностическую ценность 75% при диагностике ГПС, при этом не было обнаружено корреляции между ГПС и спленомегалией, асцитом, отеками, желтухой, олигурией, также варикозно расширенными венами пищевода [15]. В другом исследовании показано корреляцию десатурации кислорода во время сна с наличием ГПС [16].

Хотя ни один из вышеупомянутых клинических признаков не считается специфичным для ГПС, и у большинства пациентов могут отсутствовать какие-либо характерные симптомы, больные с ГПС, имеют худшее качество жизни и более высокий функциональный класс согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации по сравнению

с пациентами без такового. Следовательно, существует необходимость в дальнейших более крупных исследованиях, которые смогли бы определить точные клинические особенности, непосредственно связанные с развитием ГПС.

Первоначальный скрининг на наличие ГПС включает использование пульсоксиметра для оценки насыщения гемоглобина кислородом. Насыщение $O_2 < 96\%$ означает снижение $PaO_2 < 70$ мм рт. ст. и считается положительным критерием, указывающим на возможное развитие ГПС. В случае положительного результата скрининга пациенту следует пройти анализ газов артериальной крови, который помогает определить PaO_2 и альвеолярно-артериальный градиент кислорода [17].

Эхокардиография с контрастным усилением и введением взболтанного физиологического раствора, является золотым стандартом диагностики дилатации легочных сосудов. Физиологический раствор перемешивают до образования микропузырьков диаметром >10 мкм и вводят в периферическую вену руки, одновременно выполняется трансторакальная эхокардиография (ТТЭ). Обычно микропузырьки задерживаются в малом круге кровообращения и абсорбируются альвеолами. Однако при дилатации легких и наличии атриовентрикулярных шунтов, микропузырьки ускользают от легочного захвата и достигают левого предсердия сердца, и с помощью ТТЭ их можно увидеть в камере левого предсердия. Появление микропузырьков в левом предсердии между 4-м и 6-м сердечным циклом указывает на расширение сосудов легких. Если микропузырьки появляются на левой стороне сердца до 3-го сердечного цикла, это указывает на внутрисердечное шунтирование.

Чреспищеводная эхокардиография превосходит трансторакальную эхокардиографию в диагностике расширения легочных сосудов и внутрисердечного шунтирования. Однако, этот тест является инвазивным, и связан с риском повреждения варикозно расширенных вен пищевода, которые имеют место у многих пациентов с циррозом и портальной гипертензией [18].

Радиоактивное сканирование перфузии легких – еще один тест, позволяющий установить расширение легочных сосудов. Однако он не такой чувствительный, как эхокардиография с контрастным усилением. Этот тест не различает внутрилегочное и внутрисердечное шунтирование. Применение данного теста может быть полезно для определения того, способствует ли ГПС гипоксемии, у пациентов с сопутствующим заболеванием легких. Агрегаты альбумина с радиоактивной меткой диаметром около 20 мкм вводят в периферическую вену. Обычно частицы такого

размера задерживаются в легочном микроциркуляторном русле, и сцинтиграфия показывает почти полное поглощение в легких. В случае, когда существует заметное внутрилегочное шунтирование, некоторая часть альбумина проходит через легочную сосудистую сеть в большой круг кровообращения. Сцинтиграфия может использоваться для выявления поглощения в других органах помимо легких, что позволяет рассчитать фракцию шунта. Фракция шунта $>6\%$ считается диагностически значимой [19].

Легочная ангиография может использоваться для диагностики и различия ГПС I и II типа. Однако это более дорогой и инвазивный тест, поэтому он не является предпочтительным методом диагностики. Кроме того, он менее чувствителен по сравнению с эхокардиографией с контрастным усилением и введением взболтанного физиологического раствора [20].

Рентген грудной клетки может быть нормальным или показать бибазиллярные узловые помутнения, совпадающее с увеличением легочной дилатации. Данный метод помогает исключить сопутствующую легочную патологию.

Компьютерная томография грудной клетки может показать увеличенные расширенные сосуды, но обычно выполняется для исключения легочной патологии [21].

Таким образом, развитие ГПС у больных с циррозом печени, является тяжелым осложнением, ассоциированным со снижением качества жизни и плохим прогнозом. Результаты некоторых исследований показали, что у пациентов с ГПС смертность в два раза выше, по сравнению с пациентами с циррозом, но без ГПС. Средняя продолжительность жизни пациента с ГПС составляет 10,5 месяцев, что значительно меньше по сравнению с пациентами с хроническим заболеванием печени без ГПС (40,8 месяцев). Риск смерти, связанной с ГПС, увеличивается с появлением признаков декомпенсации цирроза.

В настоящее время не существует одобренной схемы лечения ГПС. В ходе различных исследований были апробированы многие препараты, включая пентоксифиллин, аспирин, вдыхание оксида азота, ингибиторы оксида азота, сомостатин и т.д. [22, 23, 24]. Тем не менее, ни один из препаратов не показал убедительных преимуществ их использования по сравнению с плацебо, в связи с чем FDA не одобрило ни один из исследуемых препаратов для лечения ГПС.

Кислородная терапия рекомендуется пациентам с тяжелой гипоксемией. Обычно ее назначают до тех пор, пока не будет проведено более радикальное лечение – трансплантация печени. Повышение оксигенации и снижение гипоксемии

приводит к лучшей переносимости физических нагрузок и улучшению качества жизни. Трансплантация печени – единственный признанный метод лечения, который, как показано, обеспечивает долгосрочную выживаемость пациентов с ГПС. После трансплантации печени, изменения PaO_2 и альвеолярно-артериального градиента кислорода, и устранение гипоксемии обычно наступает через 6–12 месяцев.

Выводы

1. Распространенность ГПС значительно варьирует и встречается у 5–30% взрослых пациентов с хроническим заболеванием печени.
2. Вазодилатация внутрилегочных капилляров является основным анатомическим нарушением, связанным с ГПС и приводит к нарушению артериальной оксигенации из-за несоответствия вентиляции и перфузии.
3. Нет специфичных для ГПС клинических симптомов. Наиболее частыми жалобами/симптомами являются прогрессирующая одышка, в том числе платипное или ортопноэ, цианоз, повышенная утомляемость, сосудистые звездочки, изменение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол».
4. Сатурация кислорода <96%, определяемая с помощью обычного пульсоксиметра, соответствует снижению PaO_2 <70 мм рт. ст. и считается положительным критерием, указывающим на возможное развитие ГПС, что в свою очередь диктует необходимость применения дополнительных методов исследования.
5. Эхокардиография с контрастным усилением и введением взболтанного физиологического

раствора, является золотым стандартом в диагностике дилатации легочных сосудов.

6. Средняя продолжительность жизни пациентов с ГПС составляет 10,5 месяцев, что значительно меньше по сравнению с пациентами с хроническим заболеванием печени, но без ГПС (40,8 месяцев).
7. Кислородная терапия способна несколько улучшить качество жизни у некоторых пациентов с ГПС и тяжелой гипоксемией и рекомендуется до тех пор, пока не будет проведено более радикальное лечение – трансплантация печени.
8. Трансплантация печени – единственный признанный на сегодняшний день метод лечения, который обеспечивает долгосрочную выживаемость пациентов с циррозом печени и ГПС.

Перспективы дальнейших исследований.

Текущие знания о ГПС ограничены и в основном основаны на исследованиях, включавших пациентов с циррозом печени. Эти исследования позволили установить, что ГПС является частым осложнением, ассоциированным со снижением качества жизни и выживаемости больных с циррозом. Кроме того, было установлено, что трансплантация печени является самым эффективным методом лечения ГПС и дает положительные результаты по выживаемости после трансплантации даже в тяжелых случаях. Тем не менее, необходимо увеличение количества многоцентровых исследований, которые позволили бы расширить этиопатогенетические знания о ГПС и помогли бы в разработке фармакологических методов лечения, способных улучшить качество жизни таких больных.

References

1. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest*. 1977; 72: 305-309. PMID: 891282. doi: 10.1378/chest.72.3.305
2. Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome *World J Gastroenterol*. 2018 March 28; 24(12): 1285-1298. PMID: 29599604. PMCID: PMC5871824. doi: 10.3748/wjg.v24.i12.1285
3. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016 Jul; 100(7): 1440-52. PMID: 27326810. doi: 10.1097/TP.0000000000001229
4. Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: The Pulmonary Vascular Enigmas of Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020 Mar 2; 15(Suppl 1): S13-S24. PMID: 32140210. PMCID: PMC7050952. doi: 10.1002/cld.846
5. Mendoza N, Rivas E, Rodriguez-Roisin R, Garcia T, Bruguera M, Agusti A, et al. Liver epigenome changes in patients with hepatopulmonary syndrome: A pilot study. *PLoS One*. 2021 Feb 25; 16(2): e0245046. PMID: 33630849. PMCID: PMC7906328. doi: 10.1371/journal.pone.0245046
6. Grilo I, Pascasio JM, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, et al. Hepatopulmonary syndrome: which blood gas analysis criteria and position should we use for diagnosis? *Rev Esp Enferm Dig*. 2017 Dec; 109(12): 843-849. doi: 10.17235/reed.2017.4930/2017
7. Rojas E, Aktas A, Parikh H, Khawaja US, Pergament K. Platypnea-orthodeoxia Syndrome in a Patient with Cryptogenic Liver Cirrhosis: An Elusive Cause of Hypoxemia. *Cureus*. 2019 Jan 8; 11(1): e3846. doi: 10.7759/cureus.3846

8. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Agustí A. Hepatopulmonary Disorders: Gas Exchange and Vascular Manifestations in Chronic Liver Disease. *Compr Physiol*. 2018 Mar 25; 8(2): 711-729. PMID: 29687908. doi: 10.1002/cphy.c170020
9. Campanile A, Colombo A, Del Pinto M, Cavallini C. Persistent Unexplained Dyspnea: A Case of Hepatopulmonary Syndrome. *Case Rep Cardiol*. 2017; 2017: 1469893. PMID: 28948051. PMCID: PMC5602492. doi: 10.1155/2017/1469893
10. Nishiyama SK, Zhao J, Wray DW, Richardson RS. Vascular function and endothelin-1: tipping the balance between vasodilatation and vasoconstriction. *J Appl Physiol*. 2017; 122: 354-60. PMID: 27909229. PMCID: PMC5338602. doi: 10.1152/jappphysiol.00772.2016
11. Gao WZ, Yang YH, Dan L, Zhu XW. Splenic tyrosine kinase promotes pulmonary angiogenesis in rats with hepatopulmonary syndrome. *Sheng Li Xue Bao*. 2020 Dec 25; 72(6): 785-792.
12. Li X, Chen Y, Chang Y, Li S, Zhao Z, Zhang H. CXCR2 is involved in pulmonary intravascular macrophage accumulation and angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jan 1; 131(2): 159-168. PMID: 27879294. doi: 10.1042/CS20160593
13. Krowka MJ. The liver-lung vascular connection. *BRN Rev*. 2017; 23: 204-219. doi: 10.23866/BRNRev:2017-M0050
14. Sendra C, Carballo-Rubio V, Sousa JM. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Management in Liver Transplantation in the Horizon 2020. *Transplant Proc*. 2020 Jun; 52(5): 1503-1506. PMID: 32278579. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.057
15. Benz F, Mohr R, Tacke F, Roderburg C. Pulmonary Complications in Patients with Liver Cirrhosis. *J Transl Int Med*. 2020 Sep 25; 8(3): 150-158. PMID: 33062591. PMCID: PMC7534492. doi: 10.2478/jtim-2020-0024
16. Palma DT, Philips GM, Arguedas MR, Harding SM, Fallon MB. Oxygen desaturation during sleep in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2008; 47: 1257-1263. PMID: 18311748. doi: 10.1002/hep.22143
17. Raevens S, Rogiers X, Geerts A, Verhelst X, Samuel U, van Rosmalen M, et al. Outcome of liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: A Eurotransplant experience. *Eur Respir J*. 2019; 53: 180-196. doi: 10.1183/13993003.01096-2018
18. Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci*. 1999; 44: 1243-1248. PMID: 10389704. doi: 10.1023/A:1026657114256
19. Weinfurter K, Forde K. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Current Status and Implications for Liver Transplantation. *Curr Hepatol Rep*. 2020 Sep; 19(3): 174-185. PMID: 32905452. doi: 10.1007/s11901-020-00532-y
20. Sonavane AD, Bagde A, Raut V, Marar S, Sawant A, Shah K, et al. Therapeutic coil embolization of dominant shunt in hepatopulmonary syndrome enhances post-liver transplant respiratory recovery. *Pediatr Transplant*. 2020 Sep; 24(6): e13729. PMID: 32436643. doi: 10.1111/petr.13729
21. Soulaïdopoulos S, Goulis I, Cholongitas E. Pulmonary manifestations of chronic liver disease: a comprehensive review. *Ann Gastroenterol*. 2020 May-Jun; 33(3): 237-249. PMID: 32382226. PMCID: PMC7196609. doi: 10.20524/aog.2020.0474
22. Gupta LB, Kumar A, Jaiswal AK, Yusuf J, Mehta V, Tyagi S, et al. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot study. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1820-1823. PMID: 18779471. doi: 10.1001/archinte.168.16.1820
23. Söderman C, Juhlin-Dannfelt A, Lagerstrand L, Eriksson LS. Ventilation-perfusion relationships and central haemodynamics in patients with cirrhosis. Effects of a somatostatin analogue. *J Hepatol*. 1994; 21: 52-57. doi: 10.1016/S0168-8278(94)80136-3
24. Song JY, Choi JY, Ko JT, Bae EJ, Kim HS, Noh CI, et al. Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics*. 1996; 97: 917-920.

УДК 616.24-008.811.6-036.12

ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНИЙ СИНДРОМ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Потій В. В., Кірієнко В. Т., Глухова О. І.,
Куницька О. С., Потій Д. О.

Резюме. Цироз печінки часто супроводжується ускладненнями з боку легеневої системи. До них відносяться гідроторакс, портопультмональна гіпертензія і гепатопультмональний синдром. Печінковий гідроторакс вражає приблизно 6-10% пацієнтів з термінальною стадією захворювання печінки і є результатом проходження асцитичної рідини у плевральну порожнину через дефекти діафрагми. Портопультмональна гіпертензія визначається як легенева артеріальна гіпертензія, яка розвивається на тлі портальної гіпертензії в результаті хронічного захворювання печінки або без нього, при відсутності інших причин підвищення тиску у легених судинах. Поширеність портопультмональної гіпертензії

становить від 2% до 8,5% серед пацієнтів з портальною гіпертензією і поєднується з поганим прогнозом. Гепатопульмональний синдром характеризується внутрішньолегеневим розширенням мікросудин, яке викликає внутрішньолегеневе шунтування, що призводить до порушення газообміну при захворюваннях печінки, і асоційоване зі зниженням якості і тривалості життя у пацієнтів з цирозом. До гепатопульмонального синдрому належить триада: порушення функції печінки і / або портальна гіпертензія, дилатація внутрішньолегеневих судин і порушення газообміну при відсутності інших причин порушення легеневої функції. Поширеність гепатопульмонального синдрому варіює залежно від досліджуваних груп від 5% до 30%. Найпоширенішим симптомом ускладнення є задишка, але в більшості випадків гепатопульмональний синдром протікає безсимптомно. Зниження сатурації кисню менше 96% відповідає зниженню $\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст. й свідчить про можливий розвиток гепатопульмонального синдрому. У разі позитивного скринінгу всім пацієнтам необхідно провести аналіз газів крові з метою визначення PaO_2 і альвеоларно-артеріального градієнта O_2 . Ехокардіографія з контрастним посиленням і введенням перемішаного фізіологічного розчину є золотим стандартом у діагностиці дилатації внутрішньолегеневих судин. Єдиним ефективним методом лікування гепатопульмонального синдрому є трансплантація печінки, яка здатна не тільки поліпшити якість життя, але й забезпечити довгострокову виживаність таких хворих. Повне відновлення газообміну після трансплантації печінки, спостерігається протягом року у більшості пацієнтів з цирозом та гепатопульмональним синдромом.

Ключові слова: гепатопульмональний синдром, цироз печінки, вентиляція, перфузія, внутрішньолегенева вазодилатація, ехокардіографія з контрастним посиленням, трансплантація печінки.

UDC 616.24-008.811.6-036.12

Hepatopulmonary Syndrome. Review

**Potii V. V., Kiriienko V. T., Glukhova E. I.,
Kunickaya O. S., Potii D. A.**

Abstract. Liver cirrhosis is often accompanied by complications from the pulmonary system. These include hydrothorax, portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. Hepatic hydrothorax affects about 6-10% of patients with end-stage disease, which results in the passage of ascetic fluid into the pleural space through diaphragm defects. The common cause of the hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension is portal hypertension and portosystemic shunting, indicating that vasoactive and angiogenic factors originating from the liver normally control the pulmonary circulation.

Portopulmonary hypertension is like pulmonary arterial hypertension, which develops against the background of portal hypertension as a result of chronic liver disease or without other causes of increased pressure in the pulmonary vessels. The prevalence of portopulmonary hypertension ranges from 2% to 8.5% among patients with portal hypertension and is associated with a poor prognosis. Hepatopulmonary syndrome is characterized by intrapulmonary dilatation of microvessels, which causes intrapulmonary shunting and leads to impaired gas exchange in liver diseases, and is associated with a decrease in the quality and duration of life in patients with cirrhosis. Nitric oxide overproduction and angiogenesis seem to be the hallmarks of a complicated pathogenetic mechanism, leading to intrapulmonary shunting and ventilation-perfusion mismatch. A classification of hepatopulmonary syndrome according to the severity of hypoxemia has been suggested. Hepatopulmonary syndrome includes a triad: hepatic dysfunction and / or portal hypertension, dilatation of intrapulmonary vessels, and increased alveolar-arterial oxygen gradient. The prevalence of hepatopulmonary syndrome varies depending on the study groups from 5% to 30%. The most common symptom of the complication is shortness of breath, but in most cases, hepatopulmonary syndrome is asymptomatic. A decrease in oxygen saturation less than 96% corresponds to a decrease in $\text{PaO}_2 < 70$ mm Hg and testifies to the possible development of hepatopulmonary syndrome. In the case of a positive screening, the patient should undergo arterial blood gas analysis, which helps to determine PaO_2 and alveolar to arterial oxygen gradient.

Conclusion. Contrast-enhanced echocardiography with agitated saline is the gold standard in the diagnosis of intrapulmonary dilatation. The only effective treatment for hepatopulmonary syndrome is liver transplantation. Complete recovery of hepatopulmonary syndrome after liver transplantation is observed within a year in most patients with cirrhosis and hepatopulmonary syndrome.

Keywords: hepatopulmonary syndrome, liver cirrhosis, ventilation, perfusion, intrapulmonary vasodilation, contrast-enhanced echocardiography, liver transplantation.

ORCID and contributionship:

Viktoriia V. Potii: 0000-0002-3710-3009 ^{A,B,D,C}

Valentyna T. Kiriienko: 0000-0002-8300-6170 ^{D,E,F}

Olena I. Glukhova: 0000-0001-5368-8978 ^{B,D,E}

Olga S. Kunickaya: 0000-0002-1996-7516 ^{B,D,E}

Dmytro O. Potii: 0000-0003-4669-3765 ^{B,D,E,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Viktoriia V. Potii

Donetsk National Medical University,
Epidemiology and Infectious disease department
27, Privokzalnaya St., Liman 84404, Ukraine
tel: +380990540634, e-mail: quicky@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Received: 10.04.2021 p.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування