

УДК 616.3

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.9 EDN: IZATMT

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ****© Цымбал А.С.<sup>1</sup>, Карнаушкина М.А.<sup>1</sup>, Аришева О.С.<sup>1</sup>, Кобалава Ж.Д.<sup>1</sup>, Мирилашвили Т.Ш.<sup>2</sup>, Гармаш И.В.<sup>1</sup>, Струтынская А.Д.<sup>1</sup>, Милена Виверос<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6<sup>2</sup>Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ, Россия, 129327, Москва, ул. Лесная, 15*Резюме*

**Цель.** Поиск новых подходов и формирование алгоритма диагностики вероятного ГПС у пациентов с циррозом печени на амбулаторном этапе и в неспециализированных многопрофильных больницах.

**Методика.** Проспективное исследование было проведено на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им В.С. Моисеева Российского университета дружбы с октября 2022 г. по май 2023 г. В исследование включен 91 пациент с циррозом печени. Всем пациентам проведено комплексное клинично-инструментальное обследование. При наличии комбинации из трех признаков (ортодеоксии, платипноэ и альвеолярно-артериального градиента кислорода (AaO<sub>2</sub>) ≥15 мм рт.ст. (или ≥20 мм рт.ст., если возраст старше 64 лет и гипоксемии) устанавливался диагноз вероятный ГПС.

**Результаты.** Диагноз вероятный ГПС был установлен 19 пациентам (21%), по избранным критериям. Выявлено, что у пациентов с вероятным ГПС уровень Sat O<sub>2</sub> (p<0,001), фибриногена (p<0,01) был достоверно ниже, чем у пациентов без данного синдрома (p=0,014). Балл по Чайлд-Пью и MELD был выше у пациентов с вероятным ГПС (p<0,05). Всем пациентам проводился тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ). Он был положительным у 78,9% пациентов с вероятным ГПС, что достоверно выше, чем у пациентов без ГПС (4,2%).

**Заключение.** В ходе проведенного исследования продемонстрировано, что Т6МХ позволяет заподозрить вероятный ГПС без использования ЭХО-КГ с контрастом. Выявлены маркеры вероятного ГПС: Sat O<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, AaO<sub>2</sub>, баллы по шкале MELD, наличие невузов. Не выявлено различий в отношении смертности в стационаре у пациентов с вероятным ГПС и без него.

**Ключевые слова:** гепатопульмональный синдром, цирроз печени, ортодоксия, платипноэ, тест с 6-минутной ходьбой, шкала MELD

**CLINICAL AND FUNCTIONAL MARKERS OF HEPATOPULMONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS****Tsymbol A.S.<sup>1</sup>, Karnaushkina M.A.<sup>1</sup>, Arisheva O.S.<sup>1</sup>, Kobalava Zh.D.<sup>1</sup>, Mirilashvili T.Sh.<sup>2</sup>, Garmash I.V.<sup>1</sup>, Strutynskaya A.D.<sup>1</sup>, Milena Viveros<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6, Miklukho-Maklaya St, 117198, Moscow, Russia<sup>2</sup>City Clinical Hospital named after A.K. Yeramishantsev, 15, Lesnaya St, 129327, Moscow, Russia*Abstract*

**Objective.** Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a complication found in patients with chronic liver disease, the only treatment for which is liver transplantation. As one of the main diagnostic criteria for the diagnosis of HPS, data from an invasive, expensive study – echocardiography with intravenous contrast, which is available only in some clinical centers in Russia, are used. In this regard, it is necessary to search for simpler methods and markers for the diagnosis of this syndrome.

**Methods.** A prospective study was conducted at the Department of Internal Medicine with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics of V.S. Moiseev Russian Friendship University from October 2022 to May 2023. The study included 91 patients with cirrhosis of the liver. All patients underwent a comprehensive clinical and instrumental examination. In the presence of a combination of three signs

(orthodoxia, platypnea and alveolar-arterial oxygen gradient (AaO<sub>2</sub>) ≥15 mmHg (or ≥20 mmHg if over 64 years of age and hypoxemia), a probable HPS diagnosis was established.

**Results.** The diagnosis of probable HPS was established in 19 patients (21%), according to the selected criteria. It was revealed that in patients with probable HPS, the level of Sat O<sub>2</sub> (p<0.001), fibrinogen (p<0.01) was significantly lower than in patients without this syndrome (p=0.014). The Child-Pugh and MELD scores were higher in patients with probable HPS (p<0.05). All patients underwent a 6-minute walking test (T6MX). It was positive in 78.9% of patients with probable HPS, which is significantly higher than in patients without GPS (4.2%).

**Conclusion.** In the course of the study, it was demonstrated that T6MX makes it possible to suspect a probable HPS without using echocardiography with contrast. Markers of probable HPS have been identified: Sat O<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, AaO<sub>2</sub>, MELD scores, the presence of nevi. There were no differences in hospital mortality in patients with and without probable GPS.

*Keywords:* hepatopulmonary syndrome, cirrhosis, orthodoxy, platypnea, six-minute walk test, MELD score

## Введение

Стремительное развитие гепатологии, в частности, ее хирургического аспекта, обуславливает необходимость более детального изучения коморбидных патологий, часто встречающихся у пациентов, которым показана трансплантация печени. Так, у пациентов с гепатопульмональным синдромом (ГПС), при котором возможно проведение трансплантации печени, большую важность приобретает изучение состояния сосудистой системы легких как значимого маркера неблагоприятного исхода заболевания. Основным клиническим проявлением данного заболевания является одышка. Ее генез у пациентов с циррозом печени может быть связан и с другими причинами, приводящими к развитию дыхательной недостаточности (ДН), например, анемией, асцитом, мышечной атрофией [1, 22].

ГПС включает триаду признаков: заболевание печени с наличием или отсутствием портальной гипертензии, снижение парциального давления кислорода артериальной крови и дилатация внутрилёгочных сосудов [22, 26]. По данным разных источников он встречается у 5-35% пациентов с терминальной стадией поражения печени. Обычно ГПС выявляется уже при наличии декомпенсированного цирроза, однако в литературе представлены данные о диагностировании ГПС при развитии острого гепатита, нецирротической портальной гипертензии [14, 18, 28].

Хотя патогенез ГПС до конца не изучен, установлена ведущая роль дилатации легочных артериол в его развитии. Это приводит к формированию шунтов в сосудистой системе легких, нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, и как следствие, к снижению оксигенации крови [6]. Поэтому основным клиническим проявлением ГПС является одышка, усиливающаяся при переходе из горизонтального положения в вертикальное - платипноэ. Объективно диагностировать этот феномен можно при наличии снижения парциального давления кислорода крови более чем на 4 мм рт.ст. и/или его уменьшения более чем на 5% при вертикализации пациента (ортодеоксия) [5, 9].

Рядом исследователей установлена связь ГПС с функциональным статусом пациента (самообслуживание, слабость, утомляемость) и с эмоциональными аспектами качества его жизни (нервозность, депрессия, раздражительность) [12, 29]. Кроме того, ГПС ассоциирован с высоким риском прогрессирующего течения заболевания печени и летальным исходом у пациентов с циррозом печени. В связи с этим он должен быть выявлен как можно раньше, и пациент сразу включен в лист ожидания трансплантации печени. В настоящий момент это – единственный эффективный метод лечения декомпенсированного цирроза печени, ассоциированного с ГПС [8, 15].

Наиболее точным и информативным методом определения внутрилёгочных вазодилатаций как маркера ГПС является трансторакальная эхокардиография с внутривенным контрастированием - дорогостоящая инвазивная процедура, требующая специфического оснащения и не получившая широкого распространения в лечебных учреждениях Российской Федерации [3]. Это безусловно затрудняет своевременную постановку диагноза, поскольку у пациентов с легкой гипоксией ГПС может протекать практически без клинических проявлений.

Целью исследования явился поиск новых подходов и формирование алгоритма диагностики вероятного ГПС у пациентов с циррозом печени на амбулаторном этапе и в

неспециализированных многопрофильных больницах. На первом этапе исследования проводилась оценка клинических, лабораторно-инструментальных характеристик и госпитальная выживаемость пациентов с вероятным ГПС по сравнению с пациентами без него в группе больных с циррозом печени.

## Методика

Исследование проводилось на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им В.С. Моисеева РУДН на базе ГКБ им В.В. Виноградова с октября 2022 г. по май 2023 г. В исследование включались пациенты старше 18 лет, проходившие стационарное лечение по поводу ранее диагностированного цирроза печени различной этиологии. Не включались пациенты с хронической бронхолегочной патологией, сердечной недостаточностью, тромбоэмболией легочных артерий (в том числе по данным анамнеза), острой хирургической патологией на момент госпитализации, с диагностированными злокачественными новообразованиями, системными заболеваниями соединительной ткани. После подписания информированного согласия у всех пациентов был собран анамнез заболевания, проведено полное физикальное обследование, сделан клинический анализ крови, спирометрия с пробой с бронхолитиком, фиброэластометрия печени (для подтверждения цирроза), ЭХО КГ и проведен первичный скрининг пациентов.

После анализа полученных данных из исследования были исключены пациенты с обструктивными или смешанными типами нарушения вентиляционной способности легких, гемоглобином ниже 110 г/л, фракцией выброса (ФВ) менее 50% (по Симбсону), NTproBNP выше 400 пг/мл и показателем плотности печени менее 10 Кпа. По результатам первичного скрининга в исследование был включен 91 пациент. Особое внимание при осмотре пациента уделялось наличию телеангиоэктазии, расширения подкожных вен передней брюшной стенки, наличию асцита, объему жидкости в брюшной полости, весу пациента, объему талии (ОТ). Всем пациентам, прошедшим первичный скрининг, проводились биохимический анализ крови с оценкой функциональных показателей печени, почек, коагулограмма, ЭКГ, ЭХО-КГ с прицельной оценкой функции правого желудочка и размеров нижней полой вены (НПВ), ЭГДС. Для оценки диастолической функции левого и правого желудочков использовали митральные и трикуспидальные пульсовые волны для измерения пиковой скорости раннего наполнения (Е, см/с), пиковой скорости позднего наполнения предсердий (А, см/с), отношения Е/А. При поступлении и выписке проводилась спирометрия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), исследование газов артериальной крови (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>), тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ). Гипоксемией считался показатель PaO<sub>2</sub> менее 80 мм рт.ст. и/или снижение сатурации кислорода крови (Sat O<sub>2</sub>) ниже 95% в положении сидя. Пульсоксиметрия также проводилась в положениях лёжа и стоя. Т6МХ считался положительным, если после его окончания отмечалось снижение сатурации более чем на 3% или ниже 94%, при досрочном окончании теста, а также, если пациент проходил менее 550 метров за 6 минут. Тяжесть течения заболевания печени оценивалось с помощью шкал Чайлд-Пью и MELD.

Вероятным считался ГПС при наличии у пациента всех трех признаков: ортодеоксии, платипноэ и альвеолярно-артериального градиента кислорода (AaO<sub>2</sub>) ≥15 мм рт.ст. (или ≥20 мм рт.ст., если возраст старше 64 лет и гипоксемии).

Для анализа данных пользовалась статистическая программа Statistica 10. Количественные данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение, а также медиана и верхний и нижний квартиль (Mediana (Q25;Q75)). В основном, наши данные имеют ненормальное распределение, мы использовали U-критерий Манна-Уитни для описания наших групп. С целью определения вклада каждого из клинико-инструментальных показателей в разделение пациентов с циррозом печени с наличием и отсутствием вероятного ГПС проведен линейный дискриминантный анализ. Качественные данные были обобщены в виде процентных соотношений и частот. Пациентов с ГПС и без него сравнивали с использованием критерия Хи-квадрат. Также был проведен корреляционный анализ наличия ГПС и клинико-лабораторно-инструментальных признаков. Значение p < 0,05 признавалось значимым для всех анализов. Исследование было одобрено Комитетом по Этике Медицинского института РУДН.

## Результаты исследования

В исследование включен 91 пациент с циррозом печени. Соотношение мужчин и женщин составило – 62/29, средний возраст выборки – 49,97±10,72 лет. Средний койко/день – 18±8. Этиологией цирроза печени у 26 (28,6%) пациентов являлся вирусный гепатит В или С, у 2

(2,2%) – первичный билиарный цирроз, у 5 (5,5%) – неуточненный цирроз печени, у 75 (82,4%) – злоупотребление алкоголем. 20% пациентов имели смешанную этиологию заболевания. Асцит был выявлен у 70 (76,9%) пациентов. Тяжесть заболевания распределилась следующим образом: 3 (3%) пациента относились к классу А по Чайлд Пью, 32 (35%) – к классу В, 56 (62%) – классу С. По шкале MELD только 27 (30%) пациентов имели менее 15 баллов, у остальных – 64 (70%) отмечалось более высокое значение (более 15 баллов). Медиана веса при поступлении составила 80 [70,0; 92,2] кг, при выписке – 75 [66,0; 87,0] кг. Наличие портокавальных анастомозов было выявлено у 37 (47%) пациентов. Телеангиоэктазии – у 39 (42,9%) пациентов. Расширение подкожных вен передней брюшной стенки по типу «головы медузы» – у 31 (34,1%) пациента. Варикозное расширение вен пищевода – у 55 (60%) пациентов, при этом преобладала 1 степень выраженности (27 (29,7%) пациента). Признаки платипноэ были выявлены у 20 (22%) пациентов, ортодоксии у 19 (21%) пациентов. На основании данных, полученных при проведении обследования 19 пациентам (21%), по избранным критериям был установлен вероятный диагноз ГПС.

Среди наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у больных с циррозом печени зарегистрированы: анемия (69,2%), гипертоническая болезнь (36,3%), сахарный диабет 2 типа (17,7%), хронический панкреатит (14,3%), язвенная болезнь желудка (12,1%), ИБС (8,8%). В табл. 1 представлена клиничко-функциональная характеристика пациентов с циррозом печени.

Таблица 1. Характеристика клиничко-функциональных параметров пациентов с циррозом печени

Параметр	Пациенты с циррозом печени (n=91)
SatO <sub>2</sub> , % лежа/стоя*	98 (96; 98)/ 97 (96; 98)
Наличие асцита, n (%)	70 (76,9)
ФЖЕЛ, % от должного *	85 (75; 102)
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного *	88 (74; 102)
Т6МХ, м *	278 (220; 330)
СДЛА, мм.рт.ст*	30 (22; 40)
НПВ, см*	1,8 (1,6; 2,4)
ТАPSE, мм*	24 (18; 27)
Гемоглобин, г/л*	106,0(82; 126)
Лейкоциты, 10×9/л*	7,89 (5,64; 12,14)
Тромбоциты, 10×9/л*	149 (75,5; 230)
Билирубин общий, мкмоль/л*	72,77 (24,96; 179,27)
Гамма-ГТ, ЕД/л*	191,33 (82; 542)
АЛТ/АСТ, ЕД/л*	33,9 (21,8; 54,95)/ 92,7 (57,27; 161,47)
Альбумин, г/л*	27,7 (24,7; 31,63)
Фибриноген, г/л *	3,28 (2,27; 4,16)

Примечание: n-количество пациентов, % – процент пациентов в группе, \* – данные представлены в виде *Mediana* (Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>)

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика двух групп пациентов с вероятным ГПС и без него.

При сравнительном анализе клиничко-функциональных показателей пациентов с наличием и отсутствием вероятного ГПС достоверных различий по возрасту, полу, количеству дней пребывания в стационаре, наличию асцита, смертности, данным клиничко-анализа крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты), биохимического исследования крови (альбумин, билирубин, МНО), спирометрии в стационаре выявлено не было. Установлено, что у пациентов с вероятным ГПС уровень Sat O<sub>2</sub> (p<0,001), фибриногена (p<0,01) был достоверно ниже, чем у пациентов без данного синдрома (p=0,014). Балл по Чайлд-Пью и MELD был выше у пациентов с вероятным ГПС (p=0,03/0,01). Следует отметить, что только у одного пациента (5%) с вероятным ГПС выявлено менее 20 баллов по шкале MELD (средний риск краткосрочного летального исхода), у остальных пациентов риск был значительно выше.

При проведении Т6МХ оценивались SpO<sub>2</sub> до и после проведения теста, ЧСС, расстояние, пройденное за 6 минут и досрочное окончание теста. Среди пациентов с вероятным ГПС положительный Т6МХ зарегистрирован у 15 (78,9%), что достоверно выше, чем у пациентов без ГПС – у 3 (4,2%) (p <0,001) (рис. 1).

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинико-функциональных параметров пациентов с наличием и отсутствием ГПС

Параметр	Пациенты с вероятным ГПС (n=19)	Пациенты без ГПС (n=72)	p
Койко-день	19,2±12,4	17,8±12,9	0,43
Шкалы Чайлд-Пью/MELD, баллы	12,4±3,2/24,36±4,84	10,4±2,4/19,32±3,56	0,03/ 0,01
Расширение вен передней брюшной стенки, n (%)	9 (47,4)	22 (30,6)	0,78
Наличие невусов, n (%)	10 (52,6)	29 (40,3)	0,44
Расширение вен пищевода, n (%)	12 (63,5)	41 (56,9)	0,18
Наличие асцита, n (%)	16 (84,2)	54 (75)	0,39
Вес при поступлении, / Вес при выписке, кг *	76 (69;86)/69 (63;86)	80 (71;94)/75,5 (66;87)	0,07
ОТ при поступлении, /ОТ при выписке, см *	92 (82;102)/85 (75;91)	88 (84;102)/85 (80;90)	0,08
Смерть в стационаре, n (%)	5 (26,3)	3 (4,2)	0,06
Гемоглобин, г/л*	102 (53; 126)	108 (83,75; 126,00)	0,18
Тромбоциты, 10×9/л*	107 (64,0; 265,0)	158 (77,8; 219,3)	0,77
Фибриноген, г/л*	2,57(2,10; 3,02)	3,52 (2,35 4,25)	0,01
Альбумин, г/л*	27,2 (24,6;30,4)	28,3 (24,7; 32,2)	0,75
Билирубин, мкмоль/л*	54,9 (27,0; 273,0)	73,2 (24,8; 177,4)	0,87
МНО, ЕД*	1,67 (1,36; 2,31)	1,57 (1,33; 1,84)	0,15
ЖЕЛ, % от должного*	93 (72; 96)	77 (69; 92,5)	0,48
ФЖЕЛ, % от должного*	88 (76; 104)	80 (73; 91,5)	0,78
ОФВ1 % от должного*	89 (72; 102)	82 (74; 90)	0,9
SpO <sub>2</sub> до Т6МХ, %*	95 (92,75; 96,25)	97 (96; 98)	<0,001
SpO <sub>2</sub> после Т6МХ, % *	92 (90; 95,25)	96,5 (96;97)	<0,001
Положительный Т6МХ, n (%)	15 (78,9)	3 (4,2)	<0,001
Расстояние, пройденное за 6 минут, м*	260 (225;341)	280 (207;335)	0,52
Платиноэ при поступлении/выписке, n (%)	12(63,2)/8(42,1)	2(2,8)/0(0)	<0,001
Ортодексия при поступлении/выписке, n (%)	13(68,4)/7(36,8)	0(0)/3(4,2)	<0,001

Примечание: n – количество пациентов, % – процент пациентов в группе, \* – данные представлены в виде *Mediana (Q25;Q75)*

Всем пациентам была проведена трансторакальная эхокардиография с оценкой размеров камер сердца, систолической и диастолической функции правого и левого желудочка, СДЛА, размера НПВ (табл. 3).

Проведена сравнительная оценка отдельных показателей в динамике у изучаемых групп пациентов за время госпитализации. Возможность такого сравнительного анализа была возможна, поскольку между группами отсутствовало достоверное различие в длительности пребывания пациентов в стационаре. Полученные данные позволяют говорить о наличии значимо большего уменьшения объема талии в течение госпитализации у пациентов с вероятным ГПС ( $\delta$  (ГПС) = 7 см;  $\delta$  (без ГПС) = 3 см).

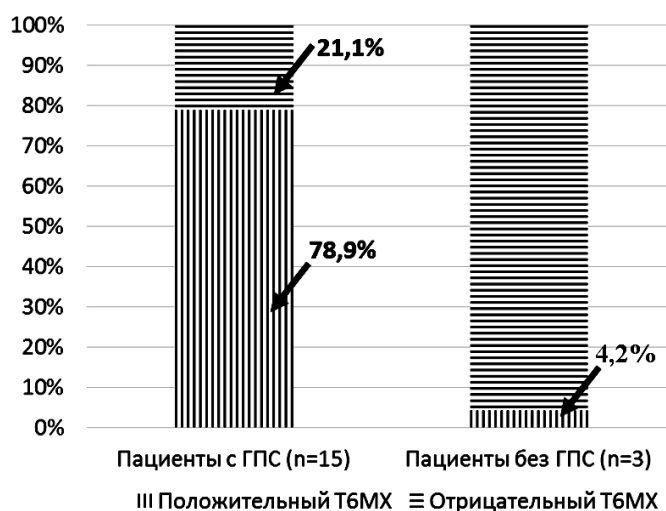


Рис. 1. Тест с 6МХ у пациентов с циррозом печени

Таблица 3. Сравнительная характеристика данных, полученных при проведении трансторакальной эхокардиографии групп пациентов с наличием и отсутствием ГПС

Параметр	Пациенты с вероятным ГПС (n=19)	Пациенты без ГПС (n=72)	p
КДР, см*	4,7 (4,1;5,2)	4,5 (4,1; 5,1)	0,6
КСР, см*	3,1 (2,3; 3,7)	3 (2,4; 3,4)	0,93
ФВ ЛЖ, %*	56 (52; 63)	60 (58; 65)	0,42
ПЖ ср, см*	2,6 (2,4;3,225)	2,7 (2,4; 2,9)	0,75
E, см/с*	66,5 (51,25; 85,5)	82 (66; 91)	0,08
E/A*	0,9 (0,8; 1,275)	1,2 (0,9; 1,38)	0,13
E/e'*	6,4 (5,09; 8,1)	7,4 (6; 8,6)	0,3
TAPSE, мм*	25,5 (20,75;29,25)	24 (19,75; 27)	0,79
ПЖ s', см/с*	18 (13,2; 20,25)	17 (15; 19,5)	0,69
TR Vmax, м/с*	2,5 (2; 2,9)	2,15 (1,7; 2,5)	0,09
СДЛА, мм.рт.ст*	30 (26;43)	27 (20; 33)	0,11
ПЖАС (TAPSE/СДЛА) *	0,8 (0,55; 1,05)	0,85 (0,6; 1,125)	0,52
НПВ, см*	2,1 (1,775; 2,67)	1,6 (1,47; 2,02)	0,001

Примечание: n – количество пациентов, \* – данные представлены в виде *Mediana* (Q25;Q75)

При проведении сравнительного анализа получено статистически значимое различие только по размеру НПВ ( $p=0,001$ ). Также была выявлена тенденция к увеличению пройденного расстояния при Т6МХ. При поступлении у пациентов с вероятным ГПС – 260 (225;341) метров, при выписке 280 (240;350) метров. У пациентов без ГПС при поступлении – 280 (207;335), при выписке 310 (270;350). Достоверных различий по увеличению пройденного расстояния между группами не выявлено ( $p=0,44$ ). В то время, как были получены достоверные различия в уменьшении количества пациентов с положительным Т6МХ (ГПС ( $\delta$  (ГПС)= 2 пациента;  $\delta$  (без ГПС) = 17 пациентов,  $p=0,009$ ).

С целью определения вклада каждого из клинично-инструментальных показателей в разделение пациентов с циррозом печени с наличием и отсутствием вероятного ГПС проведен линейный дискриминантный анализ для показателей 6МХ (пройденное расстояние,  $\delta$  пройденного расстояния), SatO<sub>2</sub> (при поступлении и при выписке в положении сидя), РаО<sub>2</sub> (при поступлении), баллы по шкале MELD, наличие невузов. Только после введения всех 7 параметров разделение групп было классифицируемо как статистически значимое. При этом только после включения данных Т6МХ ( $\delta$  пройденного расстояния) в качестве дискриминирующего фактора 75% исходно сгруппированных по наличию/отсутствию вероятного ГПС пациентов были классифицированы правильно ( $p=0,008$ ).

## Обсуждение результатов исследования

Согласно данным проведенного исследования, вероятный ГПС был выявлен у 19 пациентов с циррозом печени, что составило 21% от общего количества госпитализированных по поводу этого заболевания. Данный синдром выявлялся только у пациентов с субкомпенсированным или декомпенсированным циррозом печени. Полученные результаты коррелируются с опубликованными данными, в которых ГПС, подтвержденный результатами ЭХО КГ с контрастированием, выявлен у 10-32% пациентов с декомпенсированным циррозом печени [7, 10, 14, 18, 19, 28]. Таким образом, предложенные нами модифицированные критерии ГПС, в частности, использования для постановки диагноза клинических маркеров (ортодоксии, платипноэ и уровней  $PaO_2$  и  $AaO_2$ ), обладают диагностической ценностью, сопоставимой с результатами мировых исследований. Это позволяет нам использовать их на последующих этапах исследования, комбинируя их с альтернативами ЭХО КГ с контрастированием: перфузионной сцинтиграфии легких с меченым технецием макроагрегированным альбумином и исследованием диффузионной способности легких. Стоит отметить, что перфузионная сцинтиграфия легких с меченым технецием макроагрегированным альбумином менее стандартизированный метод выявления внутрилегочной вазодилатации, чем ЭХО КГ с контрастированием [10]. В связи с этим дополнительно будет проводиться доплер-ЭХОКГ без контрастирования с целью исключения значимых патологий сердца, в частности, внутрисердечного шунтирования, и выявления легочной гипертензии.

В нашем исследовании установлено, что тяжесть цирроза печени и риск кратковременного летального исхода (по шкалам Чайлд-Пью и MELD), были значимо выше у пациентов с вероятным ГПС, чем без него. В литературе имеются противоречивые данные относительно корреляции наличия ГПС, тяжестью и прогнозом течения заболевания печени. Так, в ряде работ подобная связь не выявлена [3, 13, 23]. Однако, в исследовании, проведенном в 2008 г. Ferreira et al., авторы продемонстрировали четкую связь тяжести цирроза печени, оцененную по шкале Чайлд-Пью, с наличием ГПС [14]. Аналогичные результаты получены Raevens S et al в 2022 г. и рядом других исследователей. Полученные ими данные подтвердили взаимосвязь между наличием ГПС и показателями шкал Чайлд-Пью и MELD, а также связь тяжести цирроза печени и степени ГПС [4, 10, 20, 21]. Однако, Raevens S et al отмечают, что ГПС может развиваться и у пациентов с низким баллом по шкале Чайлд-Пью или MELD, но вероятность его формирования нарастает по мере увеличения тяжести заболевания печени [11]. В нашем исследовании только у одного пациента с ГПС балл по шкале MELD составил менее 20 баллов. Баллы ниже 9 по шкале Чайлд-Пью были зарегистрированы у 8 пациентов. Мы также не выявили различий в отношении смертности в стационаре у пациентов с вероятным ГПС и без него. Данным исследований по этому вопросу носят противоречивый характер [14, 24]. Для оценки и трактовки полученных нами результатов требуется динамическое наблюдение за этой категорией пациентов с определением отсроченных прогнозов.

Пациенты с вероятным ГПС в представленном исследовании продемонстрировали более частое наличие сосудистых звездочек, однако, эти данные были статистически не значимы ( $p=0,44$ ). В ранее опубликованных исследованиях отмечалось, что у пациентов с телеангиоэктазиями наблюдаются более выраженные нарушения газообмена и более интенсивная внутрилегочная вазодилатация [16, 21]. Некоторые авторы предполагают, что сосудистые невусы могут являться кожными маркерами расширения внутрилегочных сосудов [17]. Нам удалось подтвердить эти данные только после проведения линейного дискриминантного анализа, когда после введения в модель параметра невусы в качестве дискриминирующего фактора достоверность модели повышалась. Пациенты с вероятным ГПС и телеангиоэктазиями имели более низкую  $SatO_2$  в покое 94,2(91,52; 95,23)% то время как у пациентов с вероятным ГПС без телеангиоэктазий  $SatO_2$  в покое была 96,1 (94,12;97,3)%. В группе пациентов без ГПС значимых различий не получено.

В ходе проведенного исследования мы выявили еще один высоко специфичный для оценки тяжести заболевания и наличия ГПС тест оценки функционального состояния пациента с циррозом печени тест – Т6МХ. Согласно полученным нами данным Т6МХ был положительным у 78,9% пациентов с вероятным ГПС, что достоверно выше, чем у пациентов без ГПС (4,2%). Полученные данные можно объяснить тем, что в группе с вероятным ГПС пациенты имели более тяжелое течение заболевания и более низкую  $SatO_2$ . Также у них был более низкий прирост данных показателей в ходе проводимого в стационаре лечения. Аналогичные данные были получены в исследовании, опубликованном Singhai et al. в 2022 г., по результатам которого Т6МХ обладал высокой чувствительностью и специфичностью для тяжести цирроза печени и высокому риску летального исхода в группе пациентов с ГПС [25].

Многие ученые выделяют еще один критерий, повышающий вероятность развития ГПС у пациентов с циррозом печени: изменение вентиляционной и диффузионной способности легких.

Так, по данным опубликованных исследований, у пациентов с заболеваниями печени и ГПС часто регистрируется снижение ОФВ1 и ФЖЕЛ с сохраненным соотношением ОФВ1/ФЖЕЛ [27]. Мы не получили достоверных различий при проведении спирометрии по данным показателям между изучаемыми группами. По полученным нами данным ОФВ1 и ФЖЕЛ были даже несколько ниже у пациентов без ГПС. Эти изменения могли быть связаны со слабостью скелетной мускулатуры, которая часто наблюдается у таких больных. Ответ на этот вопрос, вероятно, удастся получить на втором этапе исследования, когда все пациентам будет проводиться бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких.

## Выводы

1. Учитывая ограниченную возможность проведения ЭХО КГ с контрастированием во многих стационарах России, необходим поиск новых, более простых и доступных скрининговых методов диагностики ГПС – одного из значимых маркеров прогноза течения цирроза печени и проведения ее трансплантации.
2. Полученные нами данные позволяют заподозрить ГПС у пациентов с циррозом печени без применения дорогостоящего ЭХО КГ с контрастированием, возможно использование T6MX, SatO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, баллы по шкале MELD, наличие невузов и AaO<sub>2</sub> в качестве маркеров ГПС.
3. Необходимы дальнейшие исследования в этой области. В качестве следующего шага мы планируем проведение данной группе пациентов перфузионной сцинтиграфии легких, КТ-ангиографии, бодиплетизмографии, исследование диффузионной способности легких, КТ ОГК с внутривенным контрастированием, как альтернативных способов выявления ГПС.

## Литература (references)

1. Гарбузенко Д.В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т.12, №5. – С 23-29. [Garbuzenko D.V. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2002. – Т.12, N5. – P. 23-29. (in Russian)]
2. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Практическое руководство. 2-е изд. (пер. с нем). – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. – 574-576 с. [Majer K.-P. Gepatit i posledstvija gepatita. Prakticheskoe rukovodstvo. 2-e izd. (per. s nem.). Hepatitis and the consequences of hepatitis. Practical guide. 2nd ed. – Moscow: GEOTAR-MED, 2004. – 574-576 p. (in Russian)]
3. Abrams G.A., Binder H.J., Fallon M.B. et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome // Gastroenterology. – 1995. – V.109. – P. 1283-1288.
4. Abrams G.A., Dubovsky E.V., Fallon M.B. et al. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach // Gastroenterology. – 1998. – V.114. – P. 305-310.
5. Akimoto T., Katsuta Y., Zhang X.J. et al. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation // Journal of Hepatology. – 2003. – V.39, N5. – P. 724-730.
6. Angus P.W., Grace J.A. Hepatopulmonary syndrome: update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – V.28. – P. 13-19.
7. Araújo W.M., França A.V., Lima B.L. et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome // Mayo Clin Proceedings. – 2004. – V.79. – P. 42-48.
8. Arcanjo A.B., Deberaldini M., Melo E. et al. Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation // Transplant Proceedings. – 2008. – V.40, N10. – P. 3512-3516.
9. Barberà J.A., Gómez F.P., Martínez-Pallí G. et al. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome // Hepatology. – 2004. – V.40, N3. – P. 660-666.
10. Beaussier M., Burri H., Giostra E. et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients // American Journal of Transplantation. – 2006. – V.6. – P. 1430-1437.
11. Boret M., Fallon M.B., Raevens S. Hepatopulmonary syndrome // Journal of Hepatology Reports. – 2022. – V.4, N9. – P. 100527.
12. Brown R.S., Fallon M.B., Krowka M.J. et al. Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates // Gastroenterology. – 2008. – V.135, N4. – P. 1168-1175.



13. Burnett O.L., Krowka M.J., Porayko M.K. et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning // *Chest*. – 2000. – V.118. – P. 615-624.
14. Camara E.J., Ferreira P.P., Paula R.L. et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival // *Arquivos de Gastroenterologia*. – 2008. – V.45, N1. – P. 34-37.
15. Cartin-Ceba R., Iyer V.N., Swanson K.L. et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era // *Hepatology*. – 2013. – V.57, N6. – P. 2427-2435.
16. Colle I., Geerts A., Raevens S. et al. Why pulse oximetry is inaccurate in liver cirrhosis: ancient knowledge // *Hepatology*. – 2019. – V.69. – P. 462-463.
17. Colman R., Coulon S., Raevens S. et al. Role of angiogenic factors/cell adhesion markers in serum of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome // *Liver International*. – 2015. – V.35, N5. – P. 1499-1507.
18. Fan D., Lv Y. Hepatopulmonary Syndrome // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2015. – V.60, N7. – P. 1914-1923.
19. Fuhrmann V., Madl C., Muller C. et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis // *Gastroenterology*. – 2003. – V.125. – P. 1042-1052.
20. Geerts A., Hoorens A., Lefere S. et al. Placental growth factor inhibition targets pulmonary angiogenesis and represents a novel therapy for hepatopulmonary syndrome in mice // *Hepatology*. – 2017. – V.68, N2. – P. 634-651.
21. Goldberg D.S., Fallon M.B., Forde K.A. et al. Pulse oximetry is insensitive for detection of hepatopulmonary syndrome in patients evaluated for liver transplantation // *Hepatology*. – 2019. – V.69. – P. 270-281.
22. Hervé P., Krowka M.J., Rodríguez-Roisin R. et al. Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD) // *European Respiratory Journal*. – 2004. – V.24, N5. – P. 861-880.
23. Hoepfer M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome // *Lancet*. – 2004. – V.363. – P. 1461-1468.
24. Hunsicker L.G., Katz D.A., Sulieman B.M. et al. OPTN policy regarding prioritization of patients with hepatopulmonary syndrome: does it provide equitable organ allocation // *American Journal of Transplantation*. – 2008. – V.8. – P. 954-964.
25. Jain P., Mallik M., Singhai A. Unmasking Hypoxia in Cirrhosis Patients: Six-Minute Walk Test as a Screening Tool for Hepatopulmonary Syndrome // *Advanced Biomedical Research*. – 2022. – V.11. – P. 50.
26. Krowka M.J., Rodríguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome – a liver-induced lung vascular disorder // *The New England Journal of Medicine*. – 2008. – V.358, N22. – P. 2378-2387.
27. Martinez G.P., Rimola A., Visa J. et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation // *Journal of Hepatology*. – 2001. – V.34. – P. 651-657.
28. Stănescu C.M., Voiosu A., Voiosu T. et al. Novel predictors of intrapulmonary vascular dilatations in cirrhosis: extending the role of pulse oximetry and echocardiography // *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. – 2013. – V.76, N2. – P. 241-245.
29. Wang G.S., Yi H.M., Yi S.H. et al. Prospective evaluation of postoperative outcome after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome patients // *Chines Medical Journal (Engl)*. – 2009. – V.122, N21. – P. 2598-2602.

### Информация об авторах

*Цымбал Анастасия Станиславовна* – аспирант, лаборант-исследователь кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail a\_tsymbal@internet.ru

*Карнаушкина Мария Александровна* – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail kar3745@yandex.ru

*Аришева Ольга Сергеевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail olga.arisheva@yandex.ru

*Кобалава Жанна Давидовна* – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, Федеральное

государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail: zkobalava@mail.ru

*Мирилашвили Темури Шотаевич* – кандидат медицинских наук, сотрудник ФПКМР «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: Mirilashvili@bk.ru

*Гармаш Ирина Владимировна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail: igarmash@bk.ru

*Струтынская Анастасия Дмитриевна* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории Научного центра интегративной и трансляционной медицины МИ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail: strutynskaya@yandex.ru

*Виверос Милена* – врач-терапевт, научный сотрудник кафедры Госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). E-mail: veveros-m@rudn.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.01.2024

Принята к печати 15.03.2024