

Диагностика и лечение гепатопульмонального синдрома у детей

А.А. Камалова^{1,2}, А.Р. Шакирова²

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

²ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия

Hepatopulmonary syndrome in pediatric patients (clinical presentation)

А.А. Kamalova^{1,2}, А.Р. Shakirova²

¹Kazan State Medical University; ²Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Гепатопульмональный синдром — редкое осложнение заболеваний печени, ведущее к нарушению перфузии легких и снижению оксигенации крови. Обсуждаются вопросы диагностики и лечения этого синдрома. Представлено собственное наблюдение 11-летнего ребенка с врожденным фиброзом печени и гепатопульмональным синдромом.

Ключевые слова: дети, гепатопульмональный синдром, врожденный фиброз печени, портальная гипертензия, трансплантация печени.

Для цитирования: Камалова А.А., Шакирова А.Р. Диагностика и лечение гепатопульмонального синдрома у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 155–159. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–155–159

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a rare complication of liver diseases, resulting in lung perfusion disturbances and reduction of blood oxygenation. We report a case of hepatopulmonary syndrome in an 11-year-old-boy with congenital liver fibrosis.

Keywords: children, liver fibrosis, portal hypertension, hepatopulmonary syndrome, liver transplantation.

For citation: Kamalova A.A., Shakirova A.R. Hepatopulmonary syndrome in pediatric patients (clinical presentation). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 155–159 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–155–159

Взаимосвязь между заболеваниями печени и легких была замечена М. Fluckiger, который впервые описал клиническое наблюдение пациентки с сочетанием цирроза печени, цианоза и изменений концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» [1]. Только через 100 лет Т. Kennedy и R. Knudson дали определение гепатопульмональному синдрому как клинико-патологическому состоянию, характерными признаками которого являются гипоксемия и дилатация внутрилегочных сосудов [2].

Гепатопульмональный синдром включает триаду признаков:

- 1) наличие заболевания печени и/или синдрома портальной гипертензии;
- 2) дилатацию легочных сосудов;
- 3) гипоксемию (парциальное давление кислорода в артериальной крови (p_aO_2) <70 мм рт. ст.) при отсутствии кардиореспираторных заболеваний [3].

Распространенность гепатопульмонального синдрома у больных циррозом печени варьирует от 4 до 47%, причем среди кандидатов на трансплантацию печени этот синдром встречается в 15–20% случаев [3, 4]. Такой широкий диапазон показателей распространенности синдрома может быть объяснен различными критериями определения артериальной

гипоксемии в исследованиях. Описаны случаи развития гепатопульмонального синдрома у больных с портальной гипертензией, при тромбозе воротной вены, врожденном фиброзе печени, синдроме Бадда–Киари, а также у пациентов с острым и хроническим гепатитом (в том числе вирусной этиологии) без признаков портальной гипертензии [5–10]. Необходимо отметить, что тяжесть гепатопульмонального синдрома не всегда напрямую коррелирует с тяжестью заболевания печени [5–8]. В доступной отечественной литературе мы не нашли данных о распространенности этого синдрома у детей.

Патогенетическую основу гепатопульмонального синдрома составляет внутрилегочная вазодилатация, однако до настоящего времени патогенез синдрома недостаточно ясен. При портальной гипертензии имеет место транслокация грамотрицательных бактерий и эндотоксинов, что ведет к активации высвобождения медиаторов воспаления — фактора некроза опухоли и оксида азота, которые проявляют свои вазоактивные свойства [11, 12]. Прогрессированию гепатопульмонального синдрома способствует также система эндотелина-1 [13]. Повышенная экспрессия эндотелинового рецептора типа В на поверхности эндотелиальных клеток ассоциирована с усиленной выработкой оксида азота [11]. Изменения сосудов легких при гепатопульмональном синдроме характеризуются их расширением на уровне прекапилляров и капилляров (увеличение диаметра от 15 до 60 мкм, максимально до 500 мкм), а также образованием прямых артериовенозных шунтов. Следствием этого является шунтирование крови

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Камалова Аэлига Асхатовна — д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского ГМУ, профессор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской ГМА

Шакирова Алмазия Раисовна — асс. той же кафедры Казанской ГМА
420012 Казань, ул. Булгера, д. 36

справа налево и несоответствие между вентиляцией и перфузией легких. В результате развивается нарушение оксигенации крови и дыхательная недостаточность [14, 15].

Характерными клиническими симптомами гепатопульмонального синдрома являются одышка, усиливающаяся в вертикальном положении, и цианоз [13, 14, 16]. Нарастание одышки при переходе из горизонтального положения в вертикальное носит название платипноэ. Данный симптом связан с тем, что сосуды при гепатопульмональном синдроме расширяются преимущественно в нижних отделах легких и давление кислорода в артериальной крови в положении стоя снижается (ортодезоксия). Одышка неуклонно прогрессирует и со временем становится постоянной. При тяжелом гепатопульмональном синдроме имеют место телеангиэктазии, изменения дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», цианоз губ и ногтевых лож. У некоторых больных могут развиваться такие внелегочные осложнения, как полицитемия и внутричерепные кровоизлияния [13, 16].

Начальным этапом диагностики гепатопульмонального синдрома является пульсоксиметрия, позволяющая оценить периферическую сатурацию, а также исследование газового состава артериальной крови [16]. При сатурации артериальной крови менее 92% в вертикальном положении и/или снижении этого показателя более чем на 4% в горизонтальном положении определяют газовый состав крови в положениях лежа и стоя. При обнаружении снижения парциального давления кислорода, которое нарастает при переходе в вертикальное положение тела, рекомендуется проведение неинвазивной контрастной эхокардиографии — метода, являющегося «золотым стандартом» выявления внутрилегочной вазодилатации. В качестве контрастного препарата используется раствор, образующий микропузырьки размером более 15 мкм [16]. Ингаляция 100% кислорода помогает отличить функциональное шунтирование (p_aO_2 резко

увеличивается до ≥ 600 мм рт. ст.) от анатомического (прирост $p_aO_2 \leq 150-300$ мм рт. ст.). Алгоритм диагностики при подозрении на гепатопульмональный синдром представлен на рис 1.

Согласно классификации Европейского респираторного общества, тяжесть гепатопульмонального синдрома определяется степенью гипоксии, основанной на изменении парциального давления кислорода в артериальной крови (p_aO_2):

- легкая ($p_aO_2 > 80$ мм рт. ст.);
- умеренная ($80 > p_aO_2 \geq 60$ мм рт. ст.);
- тяжелая ($60 < p_aO_2 \leq 50$ мм рт. ст.);
- крайне тяжелая ($p_aO_2 < 50$ мм рт. ст.) степень дыхательной недостаточности [14].

Прогноз при гепатопульмональном синдроме серьезный. Летальность составляет 41% в пределах среднего периода наблюдения от 2 до 5 лет [17]. В связи с этим особую актуальность приобретает своевременная диагностика синдрома у детей с патологией печени.

В доступной отечественной литературе мы не встретили описания клинических случаев развития гепатопульмонального синдрома у детей. В связи с тяжестью данного осложнения, трудностями диагностики и терапии представляем собственное наблюдение за ребенком с врожденным фиброзом печени и гепатопульмональным синдромом.

Мальчик 11 лет поступил с жалобами на повышенную утомляемость, одышку при физической нагрузке и акроцианоз.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 4 лет ребенок был госпитализирован в клинику с жалобами на периодическое повышение температуры до фебрильных цифр, гепатоспленомегалию и носовые кровотечения. В анализах крови — тромбоцитопения, в биохимических анализах — повышение уровня трансаминаз до 1,5 норм и незначительное повышение уровня билирубина до 29 мкмоль/л. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости наблюдалось незначительное увеличение печени, неоднородность паренхимы печени, значительное увеличение размеров селезенки (+6 см), расширение V. lienalis. При эзофагогастродуоденоскопии обнаружено варикозное расширение вен пищевода 1–2-й степени. Кроме этого, определялся высокий титр антител (IgM и IgG) к токсоплазмам, наличие которого вкупе с описанными клинико-лабораторными проявлениями позволило поставить диагноз: токсоплазмоз, приобретенная форма. На фоне специфической терапии получен хороший клинико-лабораторный эффект, однако наличие портальной гипертензии требовало продолжения диагностического поиска. В ходе наблюдения исключены следующие заболевания: муковисцидоз, аутоиммунный гепатит, хронические вирусные гепатиты, болезнь Вильсона–Коновалова, болезни накопления, аминокислотопатии, дефицит α -антитрипсина, сосудистые аномалии.

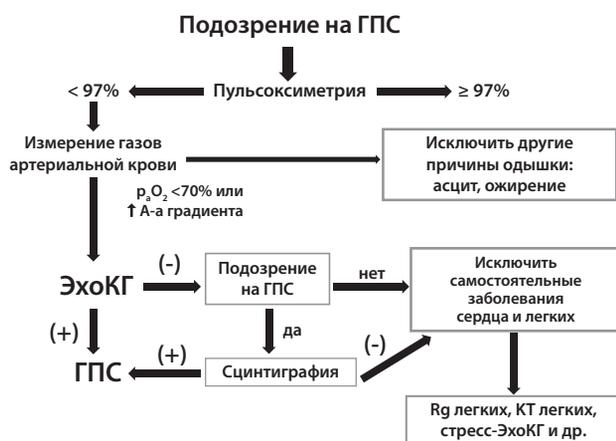


Рис. 1. Алгоритм диагностики при подозрении на гепатопульмональный синдром (ГПС).

Проведена биопсия печени. При гистологическом исследовании ткани печени определялись распространенные участки фиброзной ткани по ходу портальных трактов с мелкими и крупными (дилатированными и деформированными) желчными протоками и минимальной лимфоидной инфильтрацией. Убедительных данных о наличии гепатита или формировании цирроза не было. Гистологические изменения соответствовали врожденному фиброзу печени. Таким образом, был поставлен окончательный диагноз: врожденный фиброз печени; синдром портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода 1-й степени и спленомегалией.

В дальнейшем ребенок неоднократно госпитализировался в стационар. В динамике наблюдалось прогрессирование синдрома портальной гипертензии.

В настоящую госпитализацию, кроме жалоб на одышку, обращали на себя внимание акроцианоз, цианоз губ, слизистых полости рта, языка, а также наличие телеангиэктазий на лице и туловище. Дыхание проводилось по всем полям, везикулярное. Границы сердца не были расширены, тоны ритмичные. Печень пальпировалась ниже реберной дуги на 1 см, край закругленный, плотноэластической консистенции. Селезенка пальпировалась на 8 см ниже реберной дуги, плотной консистенции. После физической нагрузки отмечалось тахипноэ до 30 дыхательных движений в минуту.

В результате проведенных лабораторных исследований были обнаружены: признаки гиперспленизма (лейкопения до $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $53 \cdot 10^9/\text{л}$) высокие показатели гемоглобина и гематокрита до 188 г/л и 57,8% соответственно; в биохимическом анализе — гипербилирубинемия до 43,5 мкмоль/л за счет непрямой фракции, синдром цитолиза (аланинаминотрансфераза 101 Е/л, аспартатаминотрансфераза 94 Е/л), увеличение уровня гамма-глутамилтранспептидазы до 65,7 Е/л. Показатели общего белка, альбуминов, фибриногена и протромбинового индекса оставались в пределах нормы. Рентгенография легких, исследование функций внешнего дыхания; эхокардиография (ЭхоКГ) не выявили серьезной патологии.

Совокупность клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов, в частности наличие у ребенка фиброза печени с синдромом портальной гипертензии, одышки, цианоза, а также телеангиэктазий на коже, позволили заподозрить развитие у ребенка такого серьезного осложнения, как гепатопульмональный синдром. Поскольку для этого синдрома характерна выраженная гипоксемия, у пациента с помощью пульсоксиметрии определялась периферическая сатурация артериальной крови. Сатурация O_2 (SpO_2) составила в положении лежа 85 и 86% на правой и левой руке соответственно, а в положении стоя — 65 и 68%. Частота дыхания в положении лежа — 21 дыхательное движение

в минуту, в положении стоя — 30 дыхательных движений в минуту. Таким образом, нами были выявлены ортодеоксия и платипноэ. Необходимо отметить, что платипноэ (возникновение или усиление одышки при переходе в вертикальное положение, вызванное усилением шунтирования крови в базальных отделах легких) и ортодеоксия (уменьшение pO_2 более чем на 3–10 мм рт. ст. при переходе из горизонтального в вертикальное положение) относятся к наиболее типичным проявлениям гепатопульмонального синдрома.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики внутривенной вазодилатации признана двумерная трансторакальная контрастная ЭхоКГ. В качестве контрастного препарата используется взболтанный солевой раствор или коммерческие контрастные препараты, которые вводят внутривенно (10 мл) тремя быстрыми последовательными нажатиями на поршень шприца [16]. После введения раствора микропузырьки контрастного вещества визуализируются с помощью ЭхоКГ в правых камерах сердца. Поскольку диаметр микропузырьков (>15 мкм) превышает диаметр капилляров (8–15 мкм), они «захватываются» легочной капиллярной сетью и не достигают в норме левых отделов сердца. В случае внутривенной вазодилатации, артериовенозного шунтирования или наличия внутрисердечных шунтов микропузырьки попадают в левые отделы сердца (рис. 2.). Визуализация контрастного вещества в левых камерах сердца в течение 3–4 сердечных сокращений от момента внутривенного введения препарата указывает на внутривенное шунтирование крови в рамках гепатопульмонального синдрома (при исключении септальных дефектов сердца, протекающих со сбросом крови справа налево).

В нашем случае больного, по данным ЭхоКГ, с введением физиологического раствора в лучевую

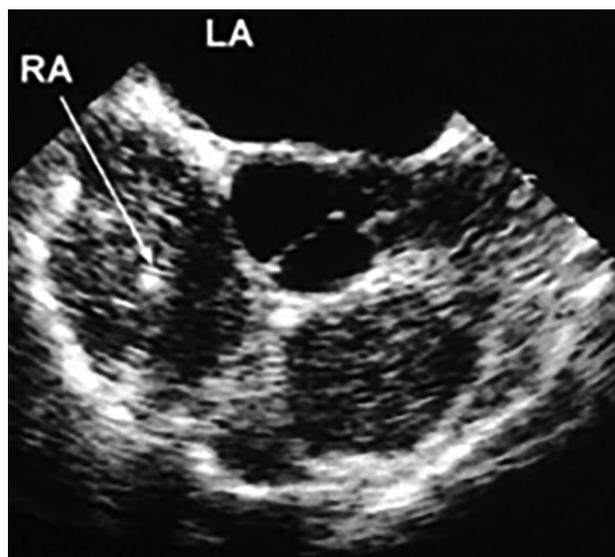


Рис. 2. Визуализация контрастного вещества в левых отделах сердца (объяснение в тексте).

вену регистрировались микропузырьки воздуха сначала в правых отделах сердца, затем в левых. Септальные дефекты не были обнаружены. Следовательно, данные ЭхоКГ подтвердили наличие внутрилегочных артериовенозных шунтов. Ангиопульмонография и зондирование полостей сердца с определением инвазивного давления и сатурации кислорода также не обнаружили септальных дефектов и артериовенозных шунтов на уровне крупных сосудов.

Таким образом, по результатам проведенных исследований был поставлен окончательный диагноз гепатопульмонального синдрома.

К сожалению, эффективных нехирургических способов лечения гепатопульмонального синдрома не существует. Рассматриваются различные методы медикаментозной терапии, направленные на снижение продукции оксида азота [18]. В настоящее время медикаментозная терапия, даже если она оказывается эффективной, остается лишь «мостиком» к трансплантации печени.

Основными лечебными мероприятиями при гепатопульмональном синдроме являются кислородотерапия и ортотопическая трансплантация печени. Несмотря на то что кислородотерапия у этих пациентов не в состоянии полностью устранить гипоксемию, в литературе описывается выраженный клинический эффект у части больных [19]. В настоящее время длительная кислородотерапия рекомендована всем пациентам с гепатопульмональным синдромом, несмотря на то что нет доказательств улучшения выживаемости больных на фоне данного метода лечения.

В отношении трансплантации печени при гепатопульмональном синдроме имеются противоречивые сведения. С одной стороны, по данным P. Lange и J. Stoller, у 85% таких больных трансплантация печени приводила к значительному улучшению или полному исчезновению гипоксемии [20].

Улучшение обычно наступало не сразу, иногда период восстановления газообмена составлял 1 год. С другой стороны, по данным M. Krowka и соавт., при гепатопульмональном синдроме госпитальная летальность среди реципиентов печени достаточно высока (16%). Авторы отмечали, что у умерших реципиентов показатели p_aO_2 были значительно ниже (37 мм рт.ст.) по сравнению с выжившими реципиентами (55 мм рт.ст.) [21].

Таким образом, ортотопическая трансплантация печени может быть рекомендована больным с прогрессирующим, но не тяжелым гепатопульмональным синдромом [11]. Летальность больных даже после трансплантации печени остается высокой, годовая выживаемость в одном когортном исследовании составила 71% [22]. В настоящее время при рассмотрении показаний к трансплантации печени учитывается степень гипоксемии у больных с гепатопульмональным синдромом. Рабочая группа Европейского респираторного общества по гепатопульмональным сосудистым расстройствам рекомендует проводить трансплантацию печени больным с гепатопульмональным синдромом при $p_aO_2 \geq 50$ и < 60 мм рт.ст. и индивидуально рассматривать каждый случай, если $p_aO_2 < 50$ мм рт.ст. [14].

В нашем случае пациенту была выполнена родственная трансплантация печени, что позволило купировать проявления гепатопульмонального синдрома.

Таким образом, гепатопульмональный синдром — тяжелое осложнение, сопровождающееся высокой летальностью и представляющее серьезную, до настоящего времени практически не решенную проблему. Очевидно, что лишь ранняя диагностика синдрома и своевременная коррекция нарушений гемодинамики позволят надеяться на успешное решение указанной проблемы.

(Конфликт интересов не представлен)

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Fluckiger M.* Vorkommen von trommelschlägelförmigen finger-endphalengen ohne chronische veränderungen an der lungen oder am herzen. *Wien Med Wschr* 1884; 34: 1457.
2. *Kennedy T.C., Knudson R.J.* Exercise-aggravated hypoxemia and orthodexia in cirrhosis. *Chest* 1997; 72: 305–309.
3. *Stoller J.K., Lange P.A., Westveer M.K. et al.* Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation — The Cleveland Clinic Experience. *West J Med* 1995; 163: 133–138.
4. *Hopkins W.E., Waggoner A.D., Barzilay B.* Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 516–519.
5. *Dimand R.J., Heyman M.B., Bass N.M. et al.* Hepatopulmonary syndrome: response to hepatic transplantation. *Hepatology* 1991; 141: 55.
6. *Abrams G., Fallon M.* The Hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis* 1997; 1: 185–200.
7. *Binay K., Sen S., Biswas P.K. et al.* Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty. *Gastroenterology* 2000; 118: 192–196.
8. *Gupta D., Vijaya D.R., Gupta R. et al.* Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3395–3399.
9. *Regev A., Yeshurun M., Rodriguez M. et al.* Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hep* 2001; 8: 83–86.
10. *Teuber G., Teupe C., Dietrich C. et al.* Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 311–318.
11. *Hooper M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P.* Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 1: 363: 1461–1468.
12. *Moller S., Krag A., Henriksen J.H., Bendisen F.* Pathophysiological aspects of pulmonary complications of cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 4: 419–427.
13. *Ooi H., Colucci W.S., Givertz M.M.* Endoteline mediates

- increased pulmonary vascular tone in patients with heart failure: demonstration by direct intrapulmonary infusion of sitaxentan. *Circulation* 2002; 24: 106: 13: 1618–1621.
14. *Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B.* ERS Task Force Pulmonary Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 5: 861–880.
 15. *Herve P., Le Pavec J., Sztrymf B. et al.* Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 1: 141–159.
 16. *Schenk P., Schoniger-Hekele M., Fuhrmann V. et al.* Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 4: 1042–1052.
 17. *Krowka M.J., Dickson E.R., Cortese D.A.* Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515–521.
 18. *Gomez F., Barbera J., Roca J. et al.* Effects of nebulized NG-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2006; 43: 1084–1091.
 19. *Fukushima K.Y., Yatsunami 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.
 20. *Lange P.A., Stoller J.K.* Hepatopulmonary syndrome: effects of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 115–123.
 21. *Krowka M.J., Mandell M.S., Ramsay M.A. et al.* Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004; 10: 174–182.
 22. *Arguedas M., Abrams G.A., Krowka M.J. et al.* Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192–197.

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22