

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

Цымбал Анастасия Станиславовна

Гепатопульмональный синдром у пациентов с циррозом печени: распространённость, новые подходы к диагностике, предикторная роль

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.29. Пульмонология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Жанна Давидовна Кобалава

доктор медицинских наук,
профессор, доцент
Мария Александровна Карнаушкина

Москва – 2026

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ (обзор литературы).....	13
1.1 Гепатопульмональный синдром - определение, общие сведения о распро- страненности.....	13
1.2 Патогенез гепатопульмонального синдрома.....	15
1.3 Клиника и диагностика гепатопульмонального синдрома.....	21
1.3.1 Клинические проявления.....	21
1.3.2 Основные направления диагностики.....	23
1.3.3 Особенности использования методов визуализации для диагностики ге- патопульмонального синдрома.....	30
1.4 Основные направления лечения гепатопульмонального синдрома.....	36
1.4.1 Консервативная терапия.....	36
1.4.2 Трансплантация печени.....	38
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Организация (дизайн) исследования.....	42
2.2 Характеристика клинического материала.....	46
2.3 Методы исследования.....	55
2.4 Методы статистической обработки результатов исследования.....	58
Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИС- ХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИ- ЗНАКОВ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМА.....	60
3.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	60
3.2 Клинико-инструментальная характеристика пациентов, включенных в ис- следование.....	65
3.3 Результаты функциональных исследований.....	71
3.4 Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследо- вание.....	73
3.5 Исходы лечения пациентов, включенных в исследование.....	76
Глава 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИС- ХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ ВЕРОЯТНОГО И ПОД- ТВЕРЖДЕННОГО ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМА.....	79
4.1 Клиническая характеристика пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС.....	79
4.2 Клинико-инструментальная характеристика пациентов с вероятным и под- твержденным ГПС.....	83
4.3 Результаты функциональных исследований у пациентов с вероятным и под- твержденным ГПС.....	89

4.4 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС	91
4.5 Исходы лечения пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС	95
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ЧАСТОТЫ ДИАГНОСТИКИ И ИСХОДОВ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМА С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ	99
5.1 Результаты корреляционного анализа.....	99
5.2 Результаты многофакторного регрессионного анализа.....	104
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ.....	111
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гепатопульмональный синдром (ГПС) является тяжёлым осложнением хронических заболеваний печени, значительно снижающим качество и продолжительность жизни пациентов. Для пациентов с ГПС характерен неблагоприятный прогноз и высокая летальность [90, 25]. Сообщается, что у пациентов с ГПС летальность достигает 64% по сравнению с 45% в группе пациентов без ГПС ($p < 0,01$). В данном исследовании выявлено, что 5-летняя выживаемость пациентов с ГПС составила 47% против 62% в группе без ГПС [90].

ГПС характеризуется наличием аномально расширенных кровеносных сосудов и формированием шунтов в лёгких [110, 178]. Характерной особенностью сосудистых изменений в лёгких при ГПС является дилатация сосудов на прекапиллярном и капиллярном уровнях в сочетании с формированием внутрилёгочных артериовенозных шунтов. Следствием этих изменений служит перераспределение венозной крови из правых отделов сердца в левые, возникновение вентиляционно-перфузионного несоответствия и нарушение газообмена [18, 152, 204].

Заболевание проявляется триадой признаков: цирроз печени и/или портальная гипертензия, артериальная дезоксигенация и внутрилёгочная сосудистая дилатация. По данным литературы, ГПС выявляется примерно у 4–32% пациентов с циррозом печени [90, 97, 101]. Так, в исследовании Cárdenas RB, и др. 2018 ГПС был выявлен у 9,5% пациентов с терминальной стадией поражения печени. Напротив, в работе Khiangte B, и др. 2020, а также Han SK, и др. 2021 частота выявления данного синдрома была значительно выше — у 40,6% и 41% пациентов с декомпенсацией цирроза печени соответственно [45, 105, 90]. Данные о распространенности ГПС у пациентов с ЦП в Российской Федерации разрознены и представлены отдельными клиническими случаями.

Такая высокая вариабельность распространённости данного синдрома объясняется использованием различных диагностических критериев для постановки диагноза ГПС. Золотым стандартом диагностики ГПС является выявление внутрилёгочных вазодилатаций при проведении двухмерной трансторакальной контрастной эхокар-

диографии ЭХО-КГ, а также подтверждение гипоксемии по снижению парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) и/или повышению альвеолярно-артериального градиента кислорода при исследовании кислотно-щелочного состояния артериальной крови. Использование ЭХО-КГ с контрастированием в обычных лечебных учреждениях вызывает трудности, так как является инвазивным методом, который требует специфического оснащения.

Поскольку основным клиническим проявлением ГПС является прогрессирующая одышка, нередко сопровождающаяся развитием платипноэ и ортодеоксии, для его предварительной диагностики предложено определение сатурации кислорода (SpO_2) в положении лёжа и сидя [10, 33, 27]. Учитывая ограничения использования ЭХО-КГ с контрастированием, менее стандартизированной, но возможной альтернативой для выявления внутрилёгочных вазодилатаций является перфузионная сцинтиграфия лёгких с использованием ^{99m}Tc -меченного макроагрегированного альбумина (^{99m}Tc -МАО). Еще одним методом выявления артериовенозных шунтов является ангиопульмонография, однако по данным литературы она характеризуется меньшей чувствительностью и большей инвазивностью по сравнению с контрастной ЭХО-КГ. Снижение диффузионной способности лёгких, определяемое по тесту с монооксидом углерода (DLCO), также может служить косвенным признаком наличия внутрилёгочных вазодилатаций. Диагностическое значение данного показателя ограничено, поскольку изменения чаще наблюдаются у пациентов с тяжёлым течением ГПС, а методика обладает более низкой специфичностью [188, 215]. Некоторыми авторами в качестве простого скринингового метода выявления гипоксемии и наличия ГПС у пациентов с ЦП предложено использование теста шестиминутной ходьбы (Т6МХ), а также расчёт показателя пикового потребления кислорода (VO_{2max}). Однако, согласно данным литературы, сведения об их применении ограничены единичными сообщениями [127, 186]. Предикторная роль этих показателей в настоящее время остаётся недостаточно изученной, однако снижение SpO_2 во время проведения Т6МХ, уменьшение пройденной дистанции и досрочное завершение теста, а также более низкие показатели VO_{2max} могут быть рассмотрены как ранние предикторы развития ГПС. Перфузионная сцинтиграфия лёгких может использоваться в качестве аль-

тернативного метода выявления внутрилёгочных вазодилатаций при наличии соответствующего оборудования в стационаре.

Степень разработанности темы исследования

Наиболее часто ГПС ассоциирован с тяжёлым циррозом печени, сопровождающимся портальной гипертензией, однако может встречаться и при других нозологиях: нецирротическом портальном фиброзе печени (идиопатической портальной гипертензии) и внепечёночной обструкции воротной вены [37, 64].

Учитывая трудности применения контрастной эхокардиографии для диагностики ГПС ввиду ограничения распространённости использования метода, а также повышенного риска кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени, активно изучается возможность использования малоинвазивных методов. По данным опубликованных исследований, при подозрении на ГПС у пациента с циррозом печени при наличии дыхательной недостаточности (ДН), рекомендуется оценивать гипоксемию с определением насыщения крови кислородом методом пульсоксиметрии в положении сидя и лёжа [191, 148, 134, 116]. В литературе представлено мало данных об использовании перфузионной сцинтиграфии лёгких с ^{99m}Tc -МАО, однако имеющиеся результаты свидетельствуют о высокой чувствительности данного метода для выявления внутрилёгочных вазодилатаций и шунтов [100, 75]. Имеющиеся данные свидетельствуют о возможности использования Т6МХ в качестве скринингового метода диагностики ГПС, однако они недостаточно систематизированы и требуют дальнейшего изучения [127, 135, 186]. Сведения об использовании показателя пикового потребления кислорода (VO_2max) в диагностике данного синдрома в литературе не представлены. Таким образом, вопрос применения лабораторных, малоинвазивных инструментальных и функциональных методов скрининга ГПС у пациентов с циррозом печени и ДН в рутинной клинической практике остаётся открытым.

Цель исследования

Оптимизация подходов к раннему выявлению гепатопульмонального синдрома у пациентов с декомпенсацией цирроза печени и наличием дыхательной недостаточности, стратификация риска его развития.

Задачи исследования

1. Определить частоту выявления ГПС у пациентов с циррозом печени при наличии дыхательной недостаточности. Описать клинико-анамнестические характеристики пациентов с декомпенсированным циррозом печени с наличием клинико-инструментальных маркеров гепатопульмонального синдрома.

2. Провести сравнительную оценку результатов инструментальных и функциональных исследований у пациентов с декомпенсированным циррозом печени с наличием и отсутствием признаков гепатопульмонального синдрома.

3. Выявить лабораторные маркеры, которые характерны для пациентов с декомпенсированным циррозом печени при наличии ДН и гепатопульмональным синдромом.

4. Оценить частоту и причины летальных исходов, повторных госпитализаций и переводов пациентов с гепатопульмональным синдромом в отделение реанимации и интенсивной терапии в период госпитализации.

5. Выявить факторы риска и разработать модели прогнозирования риска развития летального исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и гепатопульмональным синдромом.

Научная новизна исследования

Впервые на российской популяции выполнено комплексное исследование новых подходов к диагностике гепатопульмонального синдрома у пациентов с циррозом печени и дыхательной недостаточностью с определением предикторов неблагоприятного течения и исходов ЦП с учетом причины гипоксемии.

Впервые в отечественной клинической практике показатели $VO_2\max$ и $TbMX$ применены для прогнозирования диагностики ГПС и летального исхода у пациентов с ЦП и ДН.

Установлены статистически значимые различия в показателях тяжести состояния пациентов с ЦП, оцененной по шкалам Child–Pugh, MELD и SOFA между пациентами с ГПС и без него.

Выявлены маркеры повышенного риска летального исхода пациентов с ГПС (досрочное завершение Т6МХ, значение $VO_2\text{max} < 1,8$ мл/кг/мин), предикторами 3-месячной летальности являются расстояние Т6МХ и баллы Child–Pugh.

Впервые проведено сравнительное исследование течения и исходов цирроза печени и ДН в зависимости от наличия ГПС; продемонстрировано статистически значимое увеличение летальности, частоты повторных госпитализаций и переводов в отделение реанимации и интенсивной терапии у пациентов с ГПС по сравнению с пациентами без ГПС.

Разработаны математические модели прогнозирования неблагоприятного течения заболевания и летального исхода на основе показателей ЭхоКГ (Е/А, TAPSE), Т6МХ, пульсоксиметрии, газового анализа артериальной крови и $VO_2\text{max}$; указанные показатели определены как предикторы наличия ГПС.

Предложен оригинальный алгоритм диагностики ГПС, интегрирующий результаты Т6МХ, значения $VO_2\text{max}$ и разработанные прогностические модели. Алгоритм не имеет аналогов в отечественной практике и рекомендован к внедрению в многопрофильные стационары для дифференциальной диагностики и стратификации риска у пациентов с циррозом печени и дыхательной недостаточностью.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании научно обосновано использование современных клинико-инструментальных и функциональных методов для повышения эффективности выявления ГПС и прогнозирования неблагоприятных исходов — в частности, параметров эхокардиографии (Е/А, TAPSE), Т6МХ и пульсоксиметрии.

Разработаны скрининговые критерии (платипноэ и ортодеоксия, гипоксемия, досрочное прекращение Т6МХ, более высокие баллы по шкалам Чайлд-Пью и MELD, снижение $VO_2\text{max}$), позволяющие специалистам на амбулаторном этапе и в стационарах общего профиля заподозрить наличие ГПС и поставить диагноз вероятного ГПС (вГПС).

Выявлены факторы риска (ЩФ > 200 Ед/л, ГГТ > 180 Ед/л, АСТ > 90 Ед/л, МНО > 1,5, протромбиновое время > 20 с, лейкоциты > $10 \times 10^9/\text{л}$, значения КСР > 6 см, ИОЛП > 30 мл/м², диаметр НПВ > 20 мм, досрочное завершение Т6МХ, VO_2max < 1,8 мл/кг/мин), обеспечивающие прогнозирование неблагоприятного течения ГПС у пациентов с декомпенсированным ЦП и ДН. Математические модели позволяют проводить оценку риска наличия ГПС и летального исхода у данной категории пациентов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени наличие признаков гепатопульмонального синдрома ассоциировано со статистически значимыми изменениями клинико-инструментальных и лабораторных показателей. В частности, наличие ГПС ассоциировано с более высокими баллами по шкалам Чайлд–Пью, MELD и SOFA, более выраженными изменениями показателей функций правых отделов сердца по данным ЭхоКГ (Е, Е/А, TAPSE, ПЖАС), а также более низким уровнем фибриногена. Для повышения эффективности диагностики в комплекс обследования данной категории пациентов наряду с оценкой клинико-лабораторных характеристик и данных эхокардиографии рекомендуется включить тест 6-минутной ходьбы, пульсоксиметрию и определение VO_2max .

2. Выявление признаков гепатопульмонального синдрома у пациентов с декомпенсированным циррозом печени ассоциировано с неблагоприятным течением заболевания: повышением частоты летального исхода, повторной госпитализацией и переводом больного в отделение реанимации и интенсивной терапии во время стационарного лечения (при этом основной причиной летального исхода и повторных госпитализаций являются нарушения функции печени).

3. Выявленные пороговые значения параметров у пациентов с декомпенсированным циррозом печени — баллы по шкалам Чайлд–Пью и SOFA, показатели эхокардиографии (КСР, ИОЛП, ПЖАС, диаметр НПВ), параметры теста 6-минутной ходьбы, а также разработанные на основе клинико-anamnestических, инструментальных и лабораторных характеристик регрессионные модели позволяют оценивать риск летального исхода у данной категории пациентов.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования являются ретроспективный анализ и проспективное наблюдение. Объектом исследования выступали пациенты с гепатопульмональным синдромом, предметом исследования – особенности диагностики, клинического течения и прогноза этого патологического состояния.

Научное исследование выполнено в общем дизайне ретроспективно-проспективного наблюдательного когортного исследования, где основную группу составили пациенты с гепатопульмональным синдромом. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения этапов работы для ретроспективной оценки и проспективного анализа, подобраны пациенты в основную группу и группу сравнения, определен объем обследования пациентов. В процессе исследования основная группа была разделена на две группы: пациенты с вероятным ГПС и пациенты с подтвержденным ГПС.

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные, анкетные, статистические методы исследования. Все исследования проведены с учетом действующих на период их проведения нормативных документов, регламентирующих стандарты и порядок оказания медицинской помощи, клинических рекомендаций с обоснованным расширением объема исследования с целью подтверждения рабочей научной гипотезы.

Протоколы и объемы исследования на каждом этапе исследования прошли этическую экспертизу и соответствовали принципам проведения медико-биологических исследований у человека. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием современных методов вариационной статистики.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивается достаточным объемом выборки, репрезентативностью проведенного комплексного обследования пациентов с гепатопульмональным синдромом, соответствием полученных результатов поставленной цели и задачам исследования, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных данных.

Апробация работы состоялась 25.06.2025 года на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» в присутствии сотрудников клинической больницы им. В.В. Виноградова.

Результаты работы представлены, доложены и обсуждены на XXIX Международном конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2025), Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) (Пекин, 2025), ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC. Heart failure) (Белград, 2025).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Ученого Совета МИ РУДН (Протокол №3 от 17 ноября 2022 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.18. Внутренние болезни (п. 2 - Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; п. 3 - Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; п. 5 - Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов) и 3.1.29. Пульмонология (п. 1 - Изучение органов дыхания, газообменной и нереспираторной функции лёгких в эксперименте и у человека (в эмбрио- и филогенезе, в возрастном аспекте, как в норме, так и при различных патологических состояниях) с использованием морфологических, гистохимических, молекулярно-биологических, инструментальных, культуральных, микробиологических и других методов исследований; п. 2 - Клинические, биохимические, биофизические, иммунологические исследования системы защиты органов дыхания в норме и при различных патологических состояниях).

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, используются в клинической практике терапевтического отделения КБ им. В.В. Виноградова (филиал) РУДН и на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, а также в ГКБ им. А.К. Ерамишанцева.

Материалы исследования использованы в лекциях и семинарских занятиях для ординаторов и слушателей циклов повышения квалификации врачей по направлению внутренние болезни с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».

Личное участие автора в получении научных результатов

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы: проведён сбор и анализ литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, определены объём и методы исследований, выполнено планирование, организация, комплексное обследование пациентов, включенных в исследование, организован сбор и хранение материала, проведена постаналитическая интерпретация результатов анализа, обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертации опубликовано 12 работ, из них SCOPUS – 1, RSCI – 3, ВАК – 8.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав с описанием собственных полученных результатов, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Общий объем диссертации изложен на 156 страницах, включает 8 рисунков и 57 таблиц. Список литературы включает 224 источника, в том числе 23 отечественных и 201 иностранную публикацию.

Глава 1. ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ (обзор литературы)

1.1 Гепатопульмональный синдром - определение, общие сведения о распространенности

Изменения в системе кровообращения, проявляющиеся увеличением интенсивности кровотока и нарушениями баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, являются характерным следствием развития цирроза печени и портальной гипертензии и в свою очередь могут влиять на состояние легочного кровообращения. Подобные сдвиги способны вызывать развитие сосудистых нарушений в легких, наиболее распространенным из которых является гепатопульмональный синдром. Наличие ГПС - прогрессирующего патологического состояния - ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Уровень смертности этих больных выше, чем у пациентов без признаков ГПС, при отсутствии различий в отношении тяжести заболевания печени, возраста, пола, а также трансплантации печени (ТП) в анамнезе [2, 141].

Гепатопульмональный синдром был впервые описан в 1884 г. Флюкигером на основании наблюдения клинического случая пациентки с цианозом, симптомом «барабанных палочек» и циррозом печени (ЦП). В 1977 г. этот термин был введен в употребление на основании данных большого количества исследований *post mortem*, по результатам которых у умерших пациентов с ЦП было выявлено расширение легочных сосудов. В рамках этих исследований было показано наличие признаков выраженной периферической дилатации легочных артерий на прекапиллярном и капиллярном уровнях в отсутствие явных признаков наличия патологии паренхимы легких, но при этом наблюдалось наличие множественных плевральных звездчатых гемангиом [6, 165].

Синдром характеризуется внутрилегочной вазодилатацией (ВЛВД), которая приводит к несоответствию между вентилиацией и перфузией, ограничению диффу-

зии и формированию артериовенозных (АВ) шунтов, что в свою очередь обуславливает развитие нарушений газообмена.

ГПС часто протекает бессимптомно, в связи с чем заболевание не распознается либо происходит задержка в постановке диагноза.

Признаки ГПС выявляются у 5–35% пациентов с терминальной стадией заболеваний печени [70], по другим данным этот синдром наблюдается у 10–30% пациентов, состояние которых оценивается на предмет необходимости выполнения трансплантации печени (ТП) [102].

ГПС может иметь место при заболеваниях печени различной этиологии, в том числе при циррозе печени, нецирротическом портальном фиброзе и внепеченочной обструкции воротной вены [12]. Установлено, что внутрилегочный сброс крови чаще встречается у пациентов с более тяжелым течением цирроза печени, к примеру, у пациентов с циррозом печени класса С по Чайлд-Пью до трансплантации по сравнению с пациентами с циррозом печени классов А и В. Также было выявлено, что его наличие ассоциировано с тяжестью заболевания печени при её оценке по шкале MELD [168].

Наличие ГПС значительно увеличивает летальность и ухудшает качество жизни пациентов [102]. По результатам одноцентрового исследования, проведенного Schenk P. et al. (2003), была оценена медиана выживаемости пациентов с ЦП. У пациентов с ГПС она составила 4,8 месяца (n=27), в то время как у пациентов без ГПС выявлена достоверно большая выживаемость — 35,2 месяца (n=84). По данным другого исследования медиана выживаемости у пациентов с ГПС (n=37) составила 24 месяца, 5-летняя выживаемость — 23%, в то время как у пациентов без ГПС (n = 47) медиана выживаемости составила 87 месяцев, 5-летняя выживаемость — 63% [196]. В рамках проспективного многоцентрового исследования «Легочные сосудистые осложнения заболеваний печени» (Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease, PVCLD) было продемонстрировано, что в выборке пациентов с циррозом печени, которым проводилась оценка необходимости проведения ТП, летальность была выше в 2 раза при наличии ГПС (n=72) по сравнению с соответствующим показателем пациентов без ГПС (n=146) даже с учетом поправок на наличие либо отсутствие ТП,

возраст, пол, расу и оценку по шкале MELD [69]. Летальность является наиболее высокой в группе пациентов с тяжелым течением ГПС, смертельные исходы обусловлены при этом преимущественно осложнениями болезней печени и портальной гипертензией [80, 26].

В рамках когортного исследования было показано, что со временем уровень PaO_2 в периферической крови уменьшается у 85% пациентов с ГПС в среднем приблизительно на 5 мм рт. ст. в год [196].

Долгосрочная выживаемость при ГПС резко изменилась, когда ТП была признана средством от этого заболевания и после внедрения критерия исключения в соответствии с оценкой по шкале MELD [31].

1.2 Патогенез гепатопульмонального синдрома

Хронические заболевания печени могут сопровождаться развитием гипоксемии, что может наблюдаться и при других патологиях. Таким образом, их необходимо отличать друг от друга. Например, причина ГПС — расширение сосудов легких на фоне заболевания печени, тогда как в основе портопульмональной гипертензии, имеющей очень похожую клиническую картину, лежит развитие легочной вазоконстрикции, вызывающей гипоксемию вследствие возникающей в итоге легочной гипертензии.

Развитие нарушений газообмена при ГПС связывают с тремя механизмами, которые реализуются вследствие возникновения нарушений альвеолярной микроциркуляции: несоответствием соотношения уровня вентиляции и легочного кровотока (V/Q), ограничением диффузии и наличием прямых артериовенозных коммуникаций [166].

Несоответствие V/Q возникает вследствие увеличения легочного кровотока из-за микрососудистых изменений при сохранении нормальной вентиляции. Ограничение диффузии обусловлено тем, что молекуле кислорода приходится преодолевать большее расстояние для связывания с гемоглобином вследствие расширения сосудов. Прямые артерио-венозные коммуникации проходят в обход альвеолярного микроциркуляторного русла, что приводит к смешению венозной и артериальной крови.

Патогенез изменений микроциркуляции при ГПС находится в центре внимания исследователей на протяжении последних 20 лет. Пониманию происходящих процессов способствовали результаты экспериментальных исследований, в которых производилась перевязка общего желчного протока (ПОЖП), что позволило воспроизвести характерные особенности развития ГПС у человека [154]. При использовании других экспериментальных моделей не наблюдалось формирования легочных изменений, характерных для ГПС, поэтому такие модели использовались в качестве контрольных. В частности, применялась модель с частичной перевязкой воротной вены (ПВВ), которая вызывает портальную гипертензию и гипердинамическое состояние без повреждения печени, а также небилиарные модели повреждения печени, при которых подобные нарушения достигаются введением животным тиацетамида (ТАА) или четыреххлористого углерода [155, 108].

ПОЖП представляет собой хирургическую технику, при использовании которой общий желчный проток изолируется и лигируется, что приводит к возникновению обструктивного холестаза, развитию воспаления в печени и перипортального фиброза, прогрессирующего до цирроза через 4 недели у крыс и через 6 недель у мышей [154]. В течение 1 недели после проведения процедуры давление в системе воротной вены повышается, кровообращение становится гипердинамическим, после чего следует появление ВЛВД и увеличение альвеолярно-артериального градиента оксигенации ($P(A-a)O_2$) [78, 29]. Гипоксемия со временем усиливается. Использование модели ПОЖП позволило установить триггеры, запускающие реализацию трех патогенетических механизмов, которые вносят вклад в развитие гипоксемии при ГПС: релаксация стенок кровеносных сосудов, приводящая к вазодилатации, ангиогенез, приводящий к формированию шунтов, и альвеолярная дисфункция [155].

Релаксация стенок легочных сосудов, индуцированная эндотелином-1. Уровень эндотелина-1 (ЕТ-1) в кровотоке и выработка его в печени увеличиваются при циррозе печени как у человека, так и в рамках экспериментальной модели [126]. Согласно классической характеристике ЕТ-1 действует как мощный вазоконстриктор, в том числе в системе воротной вены, увеличивая сопротивление в синусоидальных и пресинусоидальных сосудах. Различия в функционировании ЕТ-1 в легочной

сосудистой сети реализуются за счет связывания с его рецепторами: рецепторы эндотелина А и В (ЕТВ), экспрессирующиеся в гладких мышцах сосудов, опосредуют вазоконстрикцию, в то время как экспрессирующийся в эндотелии рецептор ЕТВ активирует эндотелиальную NO-синтазу и вызывает увеличение уровня оксида азота (NO). NO диффундирует через мембрану гладкомышечных клеток сосудов и активирует сигнальный путь «гуанилатциклаза/циклический гуанозинмонофосфат», что приводит к релаксации сосудистой стенки [221, 36].

В модели ПОЖП избирательное увеличение количества эндотелиальных рецепторов ЕТВ (на фоне гипердинамического кровообращения и повышенного легочного напряжения сдвига) в сочетании с повышенным уровнем ЕТ-1 в кровотоке приводит к вазодилатации и развитию ГПС [198, 29]. Увеличение количества легочных эндотелиальных рецепторов ЕТВ также возникает вследствие формирования гипердинамического состояния и повышения легочного напряжения сдвига после ПВВ, хотя ГПС при этом не развивается, поскольку уровень ЕТ-1 в кровотоке не изменен [177]. Уровень ЕТ-1 также соответствует нормальному в рамках экспериментальных моделей цирроза печени, при которых не наблюдается развития ГПС (ТАА), в то время как инфузия ЕТ-1 животным, которым была выполнена ПВВ, служит триггером для возникновения ГПС. Эти данные подтверждают важную роль активации воздействия ЕТ-1 через эндотелиальный рецептор ЕТВ в патогенезе ГПС [131].

Повышение концентрации NO в выдыхаемом воздухе было обнаружено как в рамках экспериментов по моделированию рассматриваемой патологии, так и в клинике у больных с ГПС. При этом ингибирование NO-синтазы метиловым эфиром N-нитроаргинина в рамках экспериментов приводило к снижению выраженности ГПС, что согласуется с представлениями о важнейшей регуляторной роли NO в отношении легочной микроциркуляции [60].

Бактериальная транслокация, эндотоксемия и легочное воспаление. Бактериальная транслокация - распространение кишечных бактерий в системный кровоток - часто встречается при заболеваниях печени на поздней стадии их течения. Этот процесс опосредуется четырьмя механизмами:

- избыточный рост бактерий в кишечнике;

- нарушение барьерной функции слизистой оболочки;
- снижение очищающей способности печени;
- портосистемное шунтирование [200, 142].

Далее бактериальные продукты и эндотоксины достигают малого круга кровообращения, где они вызывают местное высвобождение хемотаксических факторов, что приводит к рекрутированию иммунных клеток.

У животных с ГПС, индуцированным в рамках эксперимента, наблюдаются признаки бактериальной транслокации, характеризующиеся увеличением количества культурально-положительных брыжеечных лимфатических узлов и более высокими концентрациями фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и липополисахарида в сыворотке крови. Эти параметры коррелируют с выраженностью воспаления в легких, а также с частотой развития и тяжестью течения ГПС [74]. Уровень эндотоксина в плазме крови в рамках экспериментальных моделей без развития ГПС является нормальным, при этом профилактическое введение антибиотиков или антагонистов ФНО- α способствует снижению выраженности процесса развития ГПС [128].

Важнейшим результатом исследований иммунопатогенеза ГПС, индуцированного в рамках эксперимента, является выявление факта усиления притока иммунных клеток в легочную сосудистую сеть, что может отчасти быть связано с бактериальной транслокацией. В рамках исследований по оценке степени истощения популяций нейтрофилов и моноцитов/макрофагов было продемонстрировано наличие улучшения газообмена у крыс с ПОЖП-индуцированным ГПС, а также были предоставлены данные, подтверждающие, что миграция иммунных клеток в ткань легких является центральным событием патогенеза ГПС [200, 52]. Возвращение (хоминг) циркулирующих иммунных клеток в специфические для их локализации области сосудистой сети направляется белками-хемоаттрактантами. При ГПС, индуцированном в рамках эксперимента, наблюдалась повышенная легочная экспрессия множества хемотаксических факторов, включая фракталкин (также известный как CX3CL1), CXCL2 (хемокиновый лиганд с мотивом C-X-C типа 2), моноцитарный хемотаксический протеин типа 1, хемоаттрактант кератиноцитов и соответствующие им рецепторы [220, 124, 54].

Несмотря на то, что изучение многих аспектов происхождения и функционирования моноцитов в инфильтратах далеко от завершения, к настоящему времени установлено, что субпопуляция этих клеток может происходить из моноцитов селезеночного резервуара [209]. Также было обнаружено, что моноциты легочных сосудов при ГПС, индуцированном в рамках эксперимента, вырабатывают индуцибельную NO-синтазу, что приводит к NO-опосредованной вазодилатации, и гемоксигеназу-1, что способствует увеличению выработки сосудорасширяющего монооксида углерода (CO) [126]. Более того, блокирование хемотаксиса посредством CX3CR1 (рецептор хемокинов C-X3-C типа 1) или CXCR2 (рецептор хемокинов C-X-C типа 2) уменьшает выраженность ГПС у животных [220, 124].

Ангиогенез и формирование внутрилегочных шунтов. Легочный ангиогенез является еще одним ключевым механизмом патогенеза ГПС [211]. Было показано, что наличие однонуклеотидных полиморфизмов в генах, регулирующих ангиогенез, например, генах эндоглина и vWF, ассоциировано с риском развития ГПС у человека [163, 120]. При индукции ГПС в рамках эксперимента была выявлена повышенная легочная экспрессия в инфильтрирующих моноцитах проангиогенных факторов, в том числе vWF, эндоглина, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), плацентарного фактора роста (PlGF) и др. [155]. Было показано, что купирование сосудистого воспаления подавляет легочный ангиогенез и уменьшает выраженность ГПС у крыс, которым была выполнена ПОЖП [218]. По итогам исследований ГПС, индуцированного в рамках эксперимента, в рамках которых производилось непосредственное воздействие на классические проангиогенные пути, в том числе VEGF, PDGF и Raf-киназы, с использованием ингибитора рецепторной тирозинкиназы сорафениба, было показано, что подобное воздействие оказывает благоприятное влияние на легочное микрососудистое русло и газообмен [49].

Позднее повышенные уровни PlGF, проангиогенного провоспалительного фактора из семейства VEGF, содержание которого повышается при патологических состояниях, были обнаружены в легких при использовании модели ГПС на мышах, которым была произведена ПОЖП. В то же время ингибирование PlGF уменьшало вы-

раженность воспаления и внутрилегочного шунтирования и улучшало оксигенацию [154].

Альвеолярная дисфункция. Рядом авторов было сделано предположение, что нарушения вентиляции рестриктивного генеза возникают при ГПС как у людей, так и в рамках эксперимента [138, 212, 220]. У животных, которым выполнялась ПОЖП, в развитие этого процесса, по-видимому, вносит значимый вклад нарушение целостности альвеол, которая обычно поддерживается за счет выработки белка-сурфактанта (SP) альвеолоцитами II типа (AT2). Апоптоз AT2-клеток со снижением уровня SP наблюдался одновременно с уменьшением длины альвеолярных хорд после ПОЖП [51]. Предполагается, что этому способствует изменение уровней желчных кислот и состав их смеси, а также эндотоксемия. Известно, что хенодезоксихолевая кислота, агонист ядерных рецепторов желчных кислот GW4064 или ФНО- α , стимулируют апоптоз и снижают уровень SP в культивируемых AT2-клетках [212, 220]. Кроме того, целостность AT2-клеток и выработка SP сохраняются у крыс после ПБВ, у которых не развивается ГПС, в то же время концентрации циркулирующих желчных кислот и ФНО- α у этих животных не увеличены.

В целом полученные на сегодняшний день результаты свидетельствуют, что взаимодействие между пораженной печенью, осью «кишечник-печень» и легкими, включая сложное взаимодействие между легочными эндотелиальными клетками, клетками воспаления и клетками респираторного эпителия, лежит в основе развития типичных изменений в легких, которые обуславливают возникновение нарушений оксигенации при ГПС.

Гипоксемия, ассоциированная с ГПС, возникает вследствие наличия вторичного вентиляционно-перфузионного несоответствия, преимущественно обусловленного нарушением диффузии в расширенном легочном сосудистом русле. При этом увеличение интенсивности кровотока за счет ВЛВД через хорошо вентилируемые альвеолы приводит к тому, что в легочные вены попадает смешанная венозная кровь, а диффузия кислорода через стенки расширенных легочных сосудов ограничена из-за их увеличенного диаметра, что приводит к нарушению равновесия.

Уникальной патологоанатомической особенностью ГПС является расширение легочных прекапилляров и капилляров (диаметром 15–100 мкм) при абсолютном увеличении количества расширенных сосудов. Диаметры параумбиликальной вены и печеночной артерии значимо больше у пациентов с циррозом печени, у которых имеются признаки ГПС, по сравнению с такими пациентами без ГПС [121]. Легочные и плевральные звездчатые гемангиомы являются признаками наличия таких сосудов в легких и на поверхности плевры. Изменения внутripеченочной сосудистой сети, наблюдаемые при ГПС, включают также: тромбоз внутripеченочных портальных вен, фиброзные перегородки с пролиферацией сосудов и утолщение центрилобулярных вен. При доплерографии при ГПС выявляются гепатоюгулярный кровоток и портальный кровоток скоростью менее 10 см/с [121].

1.3 Клиника и диагностика гепатопульмонального синдрома

1.3.1 Клинические проявления

При наличии заболевания печени легочная вазодилатация (ЛВД), по-видимому, приводит к возникновению несоответствия между вентилиацией/перфузией и диффузионной способностью. В настоящее время определены следующие диагностические критерии ГПС:

- наличие заболевания печени;
- признаки внутрileгочной вазодилатации, которая одновременно является основным патологическим изменением;
- величина градиента давления кислорода между легочной альвеолой и артериальной кровью [градиент $P [A-a] O_2$] составляет ≥ 15 мм рт. ст. (или > 20 мм рт.ст., если возраст пациента ≥ 65 лет).

Тяжесть течения ГПС можно классифицировать в соответствии с уровнем PaO_2 как легкую ($PaO_2 \geq 80$ мм рт. ст.), среднюю ($PaO_2 60-79$ мм рт. ст.), тяжелую ($PaO_2 50-59$ мм рт. ст.) либо крайне тяжелую ($PaO_2 < 50$ мм рт. ст.) [113, 158].

ГПС чаще всего развивается у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией, но признаки этой патологии могут наблюдаться и у пациентов с острыми или хроническими воспалительными заболеваниями печени, синдромом Бадда-Ки-

ари и рядом сосудистых аномалий, характеризующихся изменением гепатопульмонального кровотока, например, при наличии кавопульмональных шунтов или мальформации Абернети [113, 176].

Ранее не было выявлено статистически значимых ассоциаций наличия ГПС и тяжести его течения с тяжестью основного заболевания печени. Однако в рамках исследований последнего десятилетия был обнаружен несколько более высокий показатель шкалы «Модель терминальной стадии заболевания печени» (Model for End-stage Liver Disease, MELD) у пациентов с ГПС по сравнению с контрольной группой [214, 56, 102].

ГПС часто протекает бессимптомно, что указывает на необходимость активного скрининга пациентов, находящихся в списке ожидания ТП. В число объективных клинических симптомов могут входить симптом «барабанных палочек», цианоз и диффузные телеангиэктазии [115]. Также могут иметь место симптомы, которые относятся к классической клинической картине ГПС, однако наблюдаются реже: платипноэ (одышка, усиливающаяся при переходе из положения лежа на спине в вертикальное) и ортодеоксия (снижение парциального давления кислорода в артериальной крови $[PaO_2] > 5\%$ или > 4 мм рт. ст. после перехода из положения лежа на спине в вертикальное), которые встречаются у 18–20% пациентов [Machicao V.I. et al., 2014]. Платипноэ, как и ортодеоксия, обусловлены вентиляционно-перфузионным несоответствием [61].

Одышка при физической нагрузке или в покое является наиболее распространенным симптомом ГПС. Однако это в значительной степени неспецифический признак, поскольку одышка может проявляться при хронических заболеваниях печени вследствие наличия асцита, объемной перегрузки, анемии или мышечной слабости. Наличие платипноэ и ортодеоксии специфично для ГПС, но не патогномонично.

Объективные симптомы, выявляемые при физикальном обследовании, такие как звездчатые гемангиомы, симптом барабанных палочек, цианоз на фоне гипоксии, являются существенными свидетельствами в пользу наличия ГПС. Что касается этих объективных симптомов, у пациентов с хроническими заболеваниями печени при

наличии звездчатых гемангиом частота выявления ГПС выше, чем при их отсутствии [214].

Ключевым аспектом клинических диагностических мероприятий является выявление признаков ЛВД у пациентов с хроническими заболеваниями печени, осложненными гипоксемией [125]. Раннее выявление и своевременное лечение могут способствовать улучшению прогноза заболевания. ГПС следует исключать при наличии нарушений оксигенации крови в легочной артерии на фоне заболевания печени; при этом одного нарушения насыщения крови кислородом недостаточно для установления диагноза ГПС [174]. В связи с вышеизложенным клиническую оценку необходимо сочетать с результатами обследования пациентов с использованием современных методов визуализации.

1.3.2 Основные направления диагностики

Пациенты с хроническими заболеваниями печени, у которых наблюдаются одышка или такие объективные симптомы, как симптом барабанных палочек, цианоз, звездчатые гемангиомы, должны проходить скрининговые обследования на ГПС и оценку его тяжести. Все пациенты, являющиеся кандидатами на проведение ТП, также проходят скрининговые обследования на ГПС. Определение тяжести ГПС включает оценку выраженности гипоксемии и внутрилегочной вазодилатации.

Оценка выраженности гипоксемии. Пульсоксиметрия используется в качестве скринингового метода исследования при хронических заболеваниях печени для оценки тяжести ГПС. Всем пациентам с сатурацией кислорода $<96\%$ необходимо дополнительно выполнять анализ газового состава артериальной крови для оценки выраженности гипоксемии [140]. Анализ газового состава артериальной крови следует проводить при вертикальном положении тела для оценки выраженности ортодеоксии. Гипоксемию определяют в случаях, когда уровень градиента А-а > 15 мм рт. ст. либо $PaO_2 < 80$ мм рт. ст. Показатель градиента А-а является более надежным, чем парциальное давление кислорода, поскольку он свидетельствует о наличии гипервентиляции, которая часто встречается при хронических заболеваниях печени [20, 119].

Установление наличия гипоксемии недостаточно для диагностики ГПС, поскольку ее можно наблюдать и при других заболеваниях, например, при портопульмональной гипертензии. Для установления этого диагноза требуется подтверждение наличия внутрилегочной вазодилатации.

Ультразвуковое исследование. Диагностика ГПС основывается на документировании ВЛВД и/или шунтов и нарушений газообмена при отсутствии другого объяснения нарушений газообмена. ВЛВД выявляют при помощи трансторакальной эхокардиографии с контрастным усилением. Во время этого исследования физиологический раствор взбалтывается (в нем образуются микропузырьки диаметром > 10 мкм) и вводится в периферическую вену. В норме пузырьки не проходят через легочное капиллярное русло (диаметр сосудов $< 8\text{--}15$ мкм) и поэтому визуализируются только в правых отделах сердца. «Отсроченное» присутствие микропузырьков в левых отделах сердца после инъекции в периферическую вену (3 или более сердечных циклов после их выявления в правых отделах сердца) указывает на наличие ВЛВД или шунтов.

Посредством эхокардиографического исследования можно выявить наличие внутрилегочного и внутрисердечного право-левых шунтов: во втором случае микропузырьки появляются в левом предсердии в течение 3 сердечных циклов [65].

Менее стандартизированный альтернативный метод выявления ВЛВД — перфузионное сканирование легких с макроагрегированным альбумином, меченным технецием-99m (Тс-МАО). В нормальных условиях введенные частицы (диаметром > 20 мкм) задерживаются в легочных капиллярах. При наличии внутрисердечных или внутрилегочных шунтов конгломераты частиц задерживаются в головном мозге и почках. Сканирование с Тс-МАО позволяет количественно оценить внутрилегочное и системное поглощение радионуклидов. В отличие от эхокардиографии сканирование с Тс-МАО не позволяет дифференцировать внутрисердечное и внутрилегочное шунтирование [24].

Нарушение газообмена устанавливают посредством анализа газового состава артериальной крови (ABG) с измерением альвеолярно-артериального градиента оксигенации ($P(A-a)O_2$), который отражает вентиляционно-перфузионное (V/Q) несо-

ответствие. АВГ следует проводить сидя, в вертикальном положении, при дыхании атмосферным воздухом. Градиент $P(A-a)O_2$ рассчитывается следующим образом:

$$([P_{atm} - P_{H_2O}] \times 0,21 - P_{aCO_2}/0,8) - P_{aO_2} \quad (1.1)$$

Как отмечено выше, классификация тяжести ГПС основана на оценке уровня P_{aO_2} [113].

Результаты рентгенографии грудной клетки, как правило, не выявляют нарушений, хотя на них, как и при выполнении КТ высокого разрешения, может наблюдаться увеличение выраженности признаков интерстициальных или сосудистых изменений в нижних долях легких как признак наличия ВЛВД.

Выполнение легочной ангиографии может быть показано в случае тяжелой гипоксемии ($P_{aO_2} < 60$ мм рт. ст.), когда по данным КТ высокого разрешения выявляются крупные артериовенозные мальформации, при которых возможно проведение эмболизации.

Сообщают о двух типах паттернов для ГПС при легочной ангиографии:

- тип I характеризуется нормальной ангиографической картиной или диффузной сосудистой дилатацией;
- тип II (встречается достаточно редко) характеризуется наличием очаговых артериовенозных мальформаций.

Коммуникации при типе II сохраняются после выполнения ТП и могут быть фактором риска развития парадоксальной эмболии и абсцессов головного мозга, в связи с чем предлагают варианты их лечения путем проведения койлинга.

При функциональных исследованиях легких обычно выявляется снижение диффузионной способности монооксида углерода, однако это явление часто наблюдается у пациентов с циррозом печени и, следовательно, неспецифично для ГПС [22]. Кроме того, у пациентов с заболеваниями печени и ГПС были выявлены незначительные отклонения от нормы, более низкие объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) при неизменном отношении $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ [28].

Эхокардиография с контрастным усилением (или сканирование с Тс-МАО в качестве альтернативы) в сочетании с анализом газового состава артериальной крови

— золотой стандарт диагностики ГПС, хотя эти исследования и являются инвазивными, достаточно длительными в отношении выполнения, дорогостоящими и не слишком хорошо подходят для проведения скрининга.

Измерение кислородной сатурации (SaO_2) с использованием пульсоксиметрии применялось в качестве простой и неинвазивной стратегии скрининга для выявления гипоксемии при ГПС с использованием сатурации 94–96% в качестве порогового значения для определения необходимости проведения дальнейших диагностических мероприятий. Однако некоторые сдвиги SaO_2 могут наблюдаться при значительных изменениях уровня PaO_2 вследствие формы кривой диссоциации оксигемоглобина, что ограничивает чувствительность и специфичность этого метода в отношении обнаружения любой формы ГПС [55, 156].

По мнению Forde К.А. (2019), пульсоксиметрия является недостаточно надежным скрининговым методом для выявления ГПС у пациентов с ЦП, которые являлись кандидатами для проведения ТП. Было установлено, что уровень SaO_2 в 94% случаев служит ориентиром для определения тяжелого течения ГПС, показатель характеризуется достаточно высокой специфичностью (89,8%), но при этом очень низкой чувствительностью (22,1%). В рамках недавнего крупного проспективного исследования с включением 231 пациента ($n = 85$ с ГПС, $n = 146$ без ГПС) было выявлено, что у пациентов с ГПС среднее значение SaO_2 в положении сидя составляет 96%, что в среднем было всего на 2% ниже величины SaO_2 у пациентов с заболеваниями печени без ГПС, что соответствует результатам вышеописанного исследования [102]. Таким образом, анализ газового состава артериальной крови является обязательным исследованием для выявления повышенного P(A-a)O_2 .

Ограничения применяемых в настоящее время методов скрининга стали стимулом к проведению исследований, целью которых явилась разработка альтернативных способов выявления ГПС. В рамках экспериментальных моделей бактериальная транслокация, увеличение поступления эндотоксинов в кровоток и последующее привлечение иммунных клеток в легкие запускают каскад событий, приводящих к легочной эндотелиальной дисфункции и усилению ангиогенеза. На основании данных этих наблюдений проводится оценка возможности дифференцировки пациентов

с циррозом печени с ГПС и без него на основании уровней маркеров эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза [34].

Уровни сосудистой молекулы клеточной адгезии типа 1 (VCAM1) и фактора фон Виллебранда (vWF), по-видимому, коррелируют с наличием ГПС, и их измерение может быть более чувствительным и точным, чем пульсоксиметрия, способом его выявления [94, 153]. Эти результаты были подтверждены в рамках крупного проспективного исследования, проведенного в США, в рамках которого проводилось сравнение данных 85 пациентов с ГПС и 146 без ГПС [102]. Для пациентов с ГПС характерен профиль, свидетельствующий об изменении уровня ангиогенных белков: отмечалось повышение в сыворотке уровней VCAM-1, vWF и ангиопоэтина-1, подобные изменения сохранялись после внесения поправки, учитывающей тяжесть течения заболевания печени. Вышеуказанные данные позволяют предположить, что использование указанных биомаркеров может повысить эффективность диагностики ГПС у пациентов с циррозом печени, однако для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение дальнейших исследований с включением большого количества пациентов.

Оценка расширения внутрилегочных сосудов. Трансторакальная контрастная эхокардиография (ТТКЭ) — это основной метод диагностики внутрилегочных вазодилатаций (ВЛВД). При ВЛВД образуется шунт, при котором сброс крови составляет примерно 5–6% сердечного выброса. Метод заключается во внутривенном введении взболтанного физиологического раствора во время проведения эхокардиографии. Пузырьки раствора, достигающие правого предсердия, проходят затем через легочные капилляры, которые имеют диаметр от 8 до 15 мкм и в норме не пропускают микропузырьки. При наличии в сердце или легких внутрисердечных или внутрилегочных шунтов микропузырьки появляются в левых камерах сердца. Время появления этих микропузырьков в левом предсердии зависит от частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и размера шунта [191, 206]. При наличии внутрилегочного шунта микропузырьки достигают левого предсердия через 3–6 сердечных циклов после их появления в правом предсердии. При наличии внутрисердечного шунта контрастное вещество появляется в левом предсердии уже через три сердечных цик-

ла после достижения им правого предсердия. Таким образом, ТТКЭ является чувствительным инструментом диагностики наличия легочного сброса крови [24].

Чреспищеводная эхокардиография является более специфической альтернативой ТТКЭ, однако ее обычно избегают из-за высокого риска развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у этой популяции пациентов [131].

Макроагрегированный альбумин, меченный технецием-99m, также отфильтровывается в легочном капиллярном русле и может использоваться для измерения фракции сброса крови посредством выявления наличия его поглощения в головном мозге и/или почках. В нормальных условиях макроагрегированный альбумин не должен проходить через легочное капиллярное русло. Однако при наличии право-левого сброса крови радионуклид поглощается мозгом и почками, и процент его поглощения можно использовать для количественной оценки степени выраженности сброса крови. В отличие от ТТКЭ, этот метод не позволяет различить внутрилегочный и внутрисердечный сброс крови.

Контрастная легочная ангиография редко используется для визуализации ВЛ-ВД из-за инвазивного характера этой процедуры. Обычно ее использование показано пациентам с подозрением на наличие легочных артериовенозных мальформаций, которые редко возникают при ГПС. Трехфазная мультidetекторная компьютерная томография с контрастным усилением позволяет выявлять абдоминальные портосистемные шунты диаметром более 10 мм [67].

В случае ГПС часто имеют место гиподиагностика или неточность диагностики. Относительно недавно была оценена точность диагностики этой патологии с использованием кодов МКБ у 42 749 пациентов с циррозом печени в период с 2014 по 2019 год [40]. Авторы обнаружили, что менее чем у 0,5% пациентов с циррозом печени был диагностирован ГПС, то есть существенно ниже уровня, определяемого в рамках целевых исследований [40]. Кроме того, случаи менее чем 25% пациентов, у которых был диагностирован ГПС, соответствовали диагностическим критериям на момент постановки диагноза. Эти результаты подчеркивают проблему неполной диагностической оценки, вероятно, вследствие того, что специалисты не были знакомы

с диагностическими критериями рассматриваемой патологии и данными релевантных исследований.

При развитии ГПС у пациентов наблюдаются увеличение сердечного выброса и гипердинамическое кровообращение, что приводит к соответствующим изменениям структур сердца. ГПС можно диагностировать по косвенным признакам путем измерения сердечных структур при помощи УЗИ сердца с применением цветового доплеровского картирования.

Zamirian M. et al. (2008) провели ультразвуковое исследование сердца в В-режиме взрослым пациентам с подтвержденным ГПС и обнаружили, что объем левого предсердия (LAV) у них был значимо увеличен. У пациентов с циррозом печени следует исключать ГПС в случаях, когда объем LAV составляет > 50 мл. Чувствительность и специфичность этого метода оцениваются на уровнях 86,3 % и 81,2 % соответственно. В первую очередь это является следствием наличия право-левого шунта у пациентов с ГПС, что приводит к повышению сердечного выброса и увеличению объема левых отделов сердца.

По результатам исследования Forde K.A. et al. (2019) было доказано, что увеличение LAV может отражать наличие ГПС у пациентов с циррозом печени. Также было отмечено, что повышение скорости системного кровотока при измерении ее по показателю скорости кровотока через митральный клапан может косвенно указывать на наличие ГПС [150]. Кроме того, Soulaïdopoulos S. et al. (2021) обнаружили, что абсолютные значения глобальной продольной деформации (GLS) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ГПС значимо ниже, чем у пациентов с циррозом печени без ГПС. Также согласно результатам более раннего исследования, можно предположить, что систолическое давление в легочной артерии, толщина стенки правого желудочка, а также отношение раннего наполнения (Е) и позднего наполнения (А) (отношение Е/А) могут служить предикторами ВЛВД [191, 206].

Частота возникновения диастолической дисфункции правого желудочка у пациентов с циррозом печени также значимо увеличивается, в особенности у пациентов с ГПС [99]. В связи с тем, что ГПС может вызывать изменения структуры сердца, УЗИ сердца может быть эффективным с точки зрения установления диагноза по косвен-

ным признакам. Этот метод прост, удобен и является наиболее адекватным для предварительного скрининга на наличие ГПС в медицинских учреждениях первичного звена здравоохранения [30].

1.3.3 Особенности использования методов визуализации для диагностики гепатопульмонального синдрома

Контрастная эхокардиография. Для проведения этого исследования емкость с физиологическим раствором взбалтывают вручную, за счет чего в нем формируются микропузырьки диаметром ≤ 90 мкм, и далее вводят этот раствор в вену верхней конечности пациента. Если у пациента нет право-левого шунта, микропузырьки будут захватываться и абсорбироваться в легочном капиллярном русле и не смогут достичь левых отделов сердца. Если у пациента, напротив, имеется расширение легочных капилляров или право-левый шунт, микропузырьки достигнут левых отделов сердца и могут быть обнаружены в левых камерах сердца при помощи УЗИ.

В настоящее время наиболее распространенными вариантами контрастной эхокардиографии являются трансторакальная контрастная эхокардиография (ТТКЭ) и чреспищеводная контрастная эхокардиография (ЧПКЭ). ТТКЭ — простой, неинвазивный, недорогой и безопасный метод, тогда как ЧПКЭ — инвазивная, относительно сложная и дорогостоящая процедура. Тем не менее, при использовании ЧПКЭ можно получить высокое качество изображения, метод характеризуется более высокой чувствительностью, что может повысить уровень выявления; такой подход значительно лучше подходит для диагностики ЛВД, чем ТТКЭ [71, 84].

Предпринимались попытки повышения чувствительности контрастной эхокардиографии за счет изменения режима проведения исследования. Например, исследование при помощи контрастной эхокардиографии в положении стоя, как было показано, является более эффективным, чем в положении лежа на спине, что может быть связано с расширением кровеносных сосудов в базальных отделах легких и увеличением интенсивности кровотока под действием силы тяжести [122, 180]. Кроме того, при помощи контрастной 3D-эхокардиографии можно получить больше данных для анализа. Контрастная 3D-эхокардиография имеет более высокую чувствительность

и может служить более эффективным методом диагностики ГПС по сравнению с ЧП-КЭ [76].

В рамках исследования Katsuta Y. et al. (2005) была выполнена оценка времени прохождения эритроцитов через легкие путем определения длительности прохождения пузырьков от правого предсердия до левого предсердия при использовании контрастной эхокардиографии. Было выявлено, что время прохождения эритроцитов через легкие может быть параметром, имеющим практическую ценность для оценки артериальной оксигенации у пациентов с хроническими заболеваниями печени с ГПС на ранней стадии его развития.

В рамках другого исследования было также показано, что контрастная доплерография является более чувствительной с точки зрения выявления ВЛВД, его использование сопровождается снижением доли ложноположительных результатов [161].

Контрастная эхокардиография является наиболее часто используемым методом диагностической визуализации ЛВД и право-левых шунтов. Это простой, удобный в использовании, минимально инвазивный и высокочувствительный метод. В настоящее время это «золотой стандарт» диагностики, однако метод имеет некоторые ограничения.

Например, у многих пациентов с циррозом печени может быть нормальное содержание газов в крови, и уровень истинно положительного результата при использовании контрастной эхокардиографии у таких пациентов составляет всего 40 %. Кроме того, другие заболевания легких также могут сопровождаться нарушениями газообмена. Таким образом, при использовании контрастной эхокардиографии наличия соответствующих находок только в легких для установления диагноза ГПС недостаточно.

Динамическое перфузионное сканирование легких - достаточно широко применяемый в настоящее время метод диагностики легочных сосудистых нарушений при ГПС. Частица полимера человеческого сывороточного альбумина, меченная технецием, представляет собой крупную частицу альбумина диаметром > 20 мкм. Определенное количество макроагрегированного альбумина, меченного технецием

⁹⁹М (Тс-ММА) единовременно вводят в периферическую вену пациента. Процесс прохождения радионуклида по сердечно-легочным сосудам регистрируется в переднем и заднем положениях при помощи гамма-камеры в процессе динамической визуализации сердечно-сосудистой системы. Через 5 минут пациент принимает заднее и переднее положения для визуализации всего тела, для синхронного проведения сбора данных и визуализации используется компьютер. Производится подсчет уровня радиоактивности для всего тела и для легких с обеих сторон, рассчитывается доля Тс-ММА, шунтируемого справа налево. Тс-ММА персистирует в сосудах капиллярного русла диаметром 8–15 мкм; когда наблюдается аномальное расширение легочных капилляров и в легких появляется артериовенозное сообщение. Тс-ММА может проходить через аномально расширенные легочные сосуды, что позволяет получать изображения других органов и определять парциальный внутрилегочный кровоток, что позволяет диагностировать ГПС у пациентов [195, 75].

Zhao H. et al. (2020) оценили чувствительность, специфичность и точность использования оценки мозгового и системного поглощения ⁹⁹мТс-ММА при ВЛВД и обнаружили, что уровень поглощения для тела в целом был более высоким, чем для мозга в отдельности. Общая чувствительность использования ⁹⁹мТс-ММА при диагностике ГПС составляет 18,9 % для всех случаев ГПС, что является относительно низким показателем, но для тяжелых и крайне тяжелых случаев значение этого показателя составляет 66,7 %. Следовательно, данный метод можно использовать у пациентов с заболеваниями легких и тяжелым либо крайне тяжелым течением ГПС [86].

Перфузионное сканирование легких с использованием Тс-ММА более чувствительно, чем контрастная эхокардиография, в отношении выявления внутрилегочных шунтов у детей с ГПС [66]. При этом в рамках некоторых исследований было выдвинуто предположение, что между этими методами нет значимых различий в отношении обнаружения внутрилегочных шунтов у детей с ГПС [48]. В целом чувствительность в отношении выявления наличия ГПС при использовании ⁹⁹мТс-ММА ниже, чем при использовании контрастной эхокардиографии, хотя специфичность первого метода в отношении установления диагноза ГПС выше. Важнейшим ограничением этого метода визуализации является невозможность различения внутрисер-

дечных и внутрилегочных шунтов, а также оценки функции сердца и давления в легочной артерии. Кроме того, он может давать ложноположительные результаты, так как несвязанный технеций может проходить через сосуды нормального диаметра.

Легочная ангиография. При рассмотрении этого метода следует отметить, что речь идет о селективной легочной ангиографии, выполняемой посредством пункцирования периферических кровеносных сосудов (чаще всего бедренных вен) и введения катетеров. Как было отмечено выше, на основании ангиографических проявлений и патофизиологических характеристик ГПС подразделяют на тип I и тип II. В случае типа I на ранней стадии развития заболевания можно увидеть нормальные либо диффузные паукообразные ветвистые расширения небольших размеров.

По мере прогрессирования дилатации начинает выявляться пятнистая либо губчатая диффузная дилатация. Тип II встречается относительно редко, при нем налицо анатомические артериовенозные мальформации, схожие со звездчатыми гемангиомами [111]. При помощи легочной ангиографии можно непосредственно выявить расширенные кровеносные сосуды; также метод может использоваться для проведения эмболизации и применения других методов лечения [175]. Кроме того, определение времени прохождения эритроцитов через легкие при помощи легочной ангиографии имеет высокую практическую ценность с точки зрения диагностики ГПС, так как этот метод характеризуется более высокой чувствительностью по сравнению с перфузионным сканированием легких с использованием Тс-МАО и даже может применяться для количественной оценки степени выраженности внутрилегочного шунтирования [222].

Легочная ангиография не нашла широкого применения в клинической практике, так как это дорогой инвазивный метод. Он применяется у пациентов со стойкой гипоксемией, которые слабо реагируют на вдыхание чистого кислорода и нуждаются в эмболизации внутрилегочных сосудов. У некоторых пациентов с ГПС участки ЛВД имеют микроскопические размеры, и по результатам проведения легочной ангиографии у них может не выявляться каких-либо отклонений от нормы.

Компьютерная томография. При наличии ГПС к числу основных КТ-признаков при исследовании грудной клетки относятся:

- утолщение и искажение базальной текстуры легких;
- узловые или ретикулярно-узловые тени средних размеров в нижней части легких;
- артериовенозные мальформации;
- увеличение размеров сердца и расширение легочной артерии [83].

Помимо количества и локализации легочных артериовенозных мальформаций при использовании КТ также можно выявить мозаичную картину паренхимы легких, которая характеризуется чередованием участков низкой плотности (легочные сосуды уменьшенного диаметра) и участков высокой плотности (легочные сосуды нормального диаметра). Существует мнение, что подобная мозаичная картина паренхимы легких ассоциирована с наличием ГПС и потенциально может быть эффективным диагностическим маркером ГПС, однако это положение нуждается в подтверждении в рамках крупных научных исследований [83].

При использовании КТ высокого разрешения (КТВР) можно выявить распространение субплевральных сосудов вплоть до плевры, что может использоваться в диагностике ГПС [117]. Также при этом производится расчет отношения диаметра легочной артерии к диаметру бронха в базальном сегменте правой нижней доли, который также производится на основании данных КТВР грудной клетки [109]. В рамках ряда исследований было показано, что, хотя артериально-бронхиальное соотношение в базальном сегменте у пациентов с заболеваниями печени больше, чем в контрольной группе здоровых людей, подобная вазодилатация у пациентов с ГПС не является существенной [53], а частота ее встречаемости низка [72].

При помощи КТ нельзя с достаточной точностью определить, произошло ли осложнение заболевания печени с ГПС. Например, у пациентов с ГПС, осложненным эмфиземой легких, обследование на наличие внутрилегочного шунтирования с использованием ^{99m}Tc -МАА показало, что частота системного шунтирования составляет 43 %, в то время как на КТ грудной клетки не было обнаружено расширения сосудов [199]. Таким образом, необходимы дополнительные данные исследований, чтобы обосновать оправданность использования КТ-визуализации для диагностики ГПС.

В одном из исследований изображения легких получают при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и КТ. После объединения изображений выяснилось, что у пациентов с ГПС в нижней части легких наблюдаются субплевральные ретикулярно-узловые тени и/или расширенные кровеносные сосуды. По-видимому, это характерная для внутрилегочных артериовенозных коммуникаций КТ-картина в легких у пациентов с ГПС [192].

Таким образом, быстрая и точная диагностика ГПС с использованием современных методов визуализации особенно важна. При помощи рутинной эхокардиографии в В-режиме можно диагностировать ГПС по косвенным признакам на основании данных о степени изменений структуры желудочков. В настоящее время при использовании контрастной эхокардиографии и динамической визуализации перфузии легких с использованием Тс-МАО можно выявить косвенные признаки наличия право-левого внутрилегочного шунта. Первый из вышеуказанных подходов часто применяется в клинической практике, обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. Легочная ангиография позволяет выявлять изменения в легочных сосудах напрямую и обладает высокими чувствительностью и специфичностью, но она более травматична, дорога и ограничена в применении.

Применение КТ позволяет непосредственно визуализировать морфологические изменения в легочных сосудах и облегчить постановку диагноза ГПС на основании ряда специфических признаков. Несмотря на наличие определенных разногласий по применению КТ, использование этого метода может быть эффективным в отношении диагностики ГПС.

Разработки диагностической технологии мультиспиральной компьютерной томографии (МЭКТ) позволяют все шире ее использовать в клинической диагностике, в первую очередь для визуализации сосудов. Предпринимаются попытки применения МЭКТ для диагностики заболеваний легочных сосудов, поскольку с ее помощью можно получить дополнительную информацию для оценки сосудистой системы легких [160]. МЭКТ в дальнейшем может стать новым методом диагностики ГПС.

1.4 Основные направления лечения гепатопульмонального синдрома

1.4.1 Консервативная терапия

Несмотря на значительный прогресс в исследовании ГПС, эффективные методы фармакотерапии этого патологического состояния до настоящего времени отсутствуют. Согласно отчетам о результатах небольших обсервационных исследований, в рамках которых использовались метиленовый синий, метиловый эфир NG-нитро-L-аргинина (распыляемый при помощи небулайзера), пентоксифиллин, норфлоксацин, аспирин, соматостатин, индометацин, чеснок и микофенолата мофетил, либо не было выявлено явного положительного эффекта, либо были получены противоречивые результаты [155, 123].

Определение ангиогенеза в качестве важнейшего фактора развития ГПС простимулировало интерес исследователей к использованию ингибиторов ангиогенеза.

Сорафениб — ингибитор тирозинкиназы, который может снижать интенсивность ангиогенеза. Препарат значительно снижает альвеолярно-артериальный градиент кислорода в модели на крысах, но у пациентов с ГПС в рамках рандомизированного контролируемого исследования эффективности показано не было [103]. В рамках рандомизированного контролируемого пилотного исследования 28 пациентов с циррозом печени классов А и В по шкале Чайлд-Пью с ГПС получали низкие дозы сорафениба (400 мг в день) либо плацебо в течение 12 недель. Терапия подбиралась на основании результатов изучения ГПС, индуцированного в рамках экспериментальных исследований [49]. Сорафениб в использованной дозе не улучшал ни газообмен, ни функциональное состояние пациентов, при этом его использование было ассоциировано с развитием побочных эффектов [103].

Для октреотида, аналога соматостатина, который может ингибировать ангиогенез, не было продемонстрировано эффективности у пациентов с ГПС [143]. Эффективность микофенолата мофетила была продемонстрирована только в одном отчёте о клиническом случае [87]. Норфлоксацин уменьшает бактериальную транслокацию; его эффективность была продемонстрирована в рамках исследований на животных и

отчетов о клинических случаях у людей, но не в рамках рандомизированных контролируемых исследований [203].

Оксигенотерапия. Всем пациентам с ГПС легкой и умеренной степеней необходимо каждые 3–6 мес. проводить оценку состояния с использованием анализа газового состава артериальной крови. Больным с уровнем кислородной сатурации менее 89% или парциальным давлением кислорода менее 55 мм рт. ст. в состоянии покоя, при физической нагрузке и во время сна необходимо обеспечить проведение оксигенотерапии [29]. Предложено также использовать физические аэробные нагрузки в качестве одного из методов лечения ГПС [139].

Поддерживающая и паллиативная терапия. Непрерывная длительная подача низкоинтенсивного потока кислорода является единственным эффективным вариантом поддерживающей терапии при ГПС. Ее следует начинать проводить при тяжелой гипоксемии в покое на основании того, что хроническая гипоксемия сама по себе может увеличивать летальность при ГПС. Для пациентов с ГПС, не являющихся кандидатами на проведение ТП, койлинг артериовенозных мальформаций является возможным вариантом паллиативного лечения [85].

Другие методы. Было предложено использовать трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт для снижения выраженности портальной гипертензии при ГПС. В рамках небольшого проспективного исследования было продемонстрировано улучшение газообмена, однако представленные данные имеют ограниченный характер [203]. В рамках нескольких отчетов о клинических случаях эмболизации расширенных сосудов легких сообщалось об улучшении в отношении уровня оксигенации [175]. В то же время по результатам этих исследований не было предоставлено однозначной информации о выявленной эффективности использованных методов.

1.4.2 Трансплантация печени

Единственным способом лечения при ГПС, обладающим однозначной эффективностью, является ТП. Всем пациентам с парциальным давлением кислорода менее 60 мм рт. ст. необходимо проводить оценку необходимости выполнения ТП. Смерт-

ность пациентов с ГПС, которым не проводилась ТП, по сравнению с теми, кто ее перенес, значимо выше. В рамках исследования было показано, что смертность пациентов с ГПС, которым не была выполнена ТП, составляет 78%, в то время как среди пациентов, перенесших ТП, — 21%. В связи с этим пациентам с ГПС отдается более высокий приоритет в отношении возможности выполнения трансплантации печени по сравнению с пациентами с другими показаниями.

Показано, что выполнение ТП улучшает оксигенацию и уменьшает сброс крови в течение первого года после трансплантации. В рамках ретроспективного исследования с участием 74 пациентов было показано увеличение PaO_2 с 89% до 94% и снижение градиента А-а с 16 до 8 мм рт. ст. после трансплантации без существенных изменений DLCO. Было установлено, что 5-летняя выживаемость у пациентов с ГПС, перенесших ТП, составляет 76% (n=18), ее уровень был аналогичен таковому у пациентов после выполнения трансплантации печени без ГПС - 78% (n=60).

Со временем значимость ТП при ГПС значительно возросла. Первоначально наличие ГПС считалось абсолютным противопоказанием к выполнению ТП вследствие предположения о высоком риске неблагоприятного исхода после проведения трансплантации. Впоследствии по данным нескольких серий клинических случаев и по итогам ряда небольших исследований было сообщено об улучшении артериальной оксигенации и уменьшении выраженности ВЛВД, а также о разрешении ГПС после проведения ТП, в результате чего ГПС стали рассматривать в качестве показания для ТП. Выявлено, что в группе 18 пациентов с ГПС 5-летняя выживаемость после ТП составила 76%, что было сопоставимо с таковой у пациентов с циррозом печени без ГПС – 78% [196].

Гипоксемия при ГПС обычно прогрессирует, летальность после ТП является наиболее высокой при наиболее выраженной тяжести течения заболевания, а тяжесть течения ГПС не коррелирует с тяжестью заболевания печени, ставшего причиной развития синдрома [68]. Было показано, что выполнение ТП эффективно снижает выраженность ГПС у абсолютного большинства пациентов (полное разрешение почти в 95% случаев, как правило, в течение 6–12 месяцев) при высокой общей выживаемости [31].

Согласно данным крупномасштабных исследований, проведенных в США и Европе, а также систематического обзора, с момента внедрения подхода на основании определения MELD SE исходы у пациентов с ГПС стали значительно более благоприятными, чем в эпоху до использования MELD [96, 80, 157].

Проводились дискуссии по вопросу определения степени гипоксемии, при которой ТП будет иметь положительный эффект у пациентов с ГПС при том, что у них по-прежнему смогут иметь место удовлетворительные исходы после ТП. В рамках более ранних исследований было показано наличие ассоциации между чрезвычайно тяжелым течением ГПС и повышенным риском развития осложнений и относительно высокой летальностью после выполнения трансплантации [112].

Анализ данных за 2002–2012 гг. из базы Объединенной сети перераспределения органов (United Network for Organ Sharing, UNOS) показал, что исходы после ТП сходны у пациентов с ГПС и без такового, за исключением пациентов с чрезвычайно тяжелым течением заболевания ($\text{PaO}_2 \leq 44$ мм рт. ст.) [80]. В рамках другого исследования были проанализированы данные из базы данных UNOS до 2019 г., при этом установлено, что общая выживаемость пациентов с уровнями $\text{PaO}_2 < 45$ мм рт. ст., от 45 до < 60 мм рт.ст. и ≥ 60 мм рт. ст. не различалась [98].

Несмотря на то, что выживаемость после трансплантации у пациентов с PaO_2 менее 45 мм рт. ст. была ниже, общие исходы оставались благоприятными: медиана выживаемости в этом случае составляла 11,5 лет, тогда как у пациентов с PaO_2 от 45 до 50 мм рт. ст. — 14,1 года. В любом случае пациентов с тяжелой гипоксемией после ТП рекомендуется направлять в специализированные трансплантационные центры.

Тяжелая посттрансплантационная гипоксемия, определяемая как потребность в 100% FiO_2 для поддержания кислородной сатурации $\geq 85\%$, возникает у 6–21% пациентов с ГПС и ассоциирована с перитрансплантационным уровнем летальности в 45% [144]. При нарушении реакции на повышенное давление в расширенных легочных сосудах при ГПС нормальные сосуды могут чрезмерно сужаться, что приводит к увеличению кровотока через расширенные сосуды и ухудшает соотношение уровней вентиляции и объема легочного кровотока (V/Q). Для восстановления равновесия

V/Q потенциально могут применяться такие медицинские процедуры, как перевод пациента в положение Тренделенбурга, ингаляция эпопростенола, ингаляция NO и/или внутривенное введение метиленового синего.

Эксперты рекомендуют продолжать использование всех первоначально эффективных методов лечения с последовательным добавлением прочих при необходимости в случае наличия рецидивирующей гипоксемии. Если эти варианты оказываются неэффективны, можно провести эмболизацию крупных артериовенозных мальформаций и использовать экстракорпоральную мембранную оксигенацию в качестве «последнего средства» [144]. В систематическом обзоре Wu W.K. et al. (2022) представлены данные о положительных результатах использования экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с ГПС. Этот метод применялся как в качестве поддерживающего этапа перед выполнением ТП, так и для улучшения исходов после её осуществления [190].

Заключение по главе

Взаимовлияние изменений в печени и в легких при заболеваниях печени, имеющее место при ГПС, привлекает к себе все большее внимание в аспекте совершенствования лечебно-диагностических подходов при этой патологии. Гепатопульмональный синдром - тяжелое легочное осложнение прогрессирующих заболеваний печени, результатом развития которого является неблагоприятный клинический прогноз. У пациентов с ГПС может развиваться острая дыхательная недостаточность, требующая лечения и интенсивной терапии. В настоящее время единственным эффективным методом лечения ГПС является трансплантация печени, поэтому большое значение имеют ранняя диагностика и своевременное лечение. Тремя основными признаками ГПС являются наличие заболевания печени, нарушение оксигенации и внутрилегочная вазодилатация. Диагностика ГПС является затруднительной из-за сложностей в отношении определения наличия ВЛВД, в связи с чем обследование с использованием методов визуализации крайне важно с точки зрения выявления ВЛВД.

Несмотря на значительный прогресс в исследовании ГПС, эффективные фармакологические методы лечения этой патологии до настоящего времени отсутству-

ют. Клинически эффективным методом является ТП, при ее использовании можно ожидать полного разрешения синдрома. Приоритетными направлениями будущих исследований являются разработка новых методов диагностики и прогнозирования клинического течения и исходов ГПС, а также поиск эффективных способов воздействия на выявленные в рамках доклинических исследований патофизиологические мишени.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация (дизайн) исследования

Исследование выполнено на базе Университетской клинической больницы им. В.В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (одобрение локального этического комитета Учёного Совета МИ РУДН, протокол №3 от 17 ноября 2022 г.), а также в ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ» в период с октября 2022 г. по июнь 2024 г.

Проведено проспективное когортное исследование в 3 этапа у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и дыхательной недостаточностью (ДН). Общая выборка составила 500 пациентов.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.1.

На этапе **предварительного скрининга** было исключено 173 пациента с известными причинами ДН: наличие в анамнезе бронхолегочной патологии, сердечно-сосудистой патологии (ИБС, ТЭЛА, подтвержденная сердечная недостаточность уточненной этиологии), злокачественных новообразований, системных заболеваний соединительной ткани, васкулитов, длительного приема иммуносупрессоров и ГКС, при выявлении острой хирургической патологии во время госпитализации.

Оставшимся 327 пациентам с неясным генезом ДН проводилось дополнительное обследование для подтверждения ЦП и уточнения причины ДН. После получения результатов из исследования исключено 199 пациентов по следующим критериям: ЦП не был подтвержден (значение жесткости по данным эластометрии ≤ 19 кПа или при выявлении невалидных показателей), отсутствие признаков ДН (ЧДД < 18 /мин, $\text{SatO}_2 \geq 95\%$ или отсутствие падения SatO_2 в T6MX), выявление анемии тяжелой степени, наличие патологических изменений на рентгенографии или КТ органов грудной клетки, а также при выявлении гидроторакса более 1000 мл.

Для дальнейшего исследования осталось 128 пациентов, у которых продолжен поиск причин дыхательной недостаточности. Были исключены пациенты с признаками обструкции дыхательных путей (положительная проба с бронхолитиком при спирометрии), наличием систолической дисфункции ЛЖ (конечный диастолический

размер левого желудочка (КДР ЛЖ) более 6 см и/или фракция выброса (ФВ) менее 50% по данным ЭхоКГ), с признаками декомпенсации сердечной недостаточности (более 3 В-линий в одном поле при ультразвуковом исследовании лёгких), а также в случае развития следующих состояний в период госпитализации: пневмония, эмпиема плевры, ТЭЛА, инфаркт миокарда или нарастание гидроторакса (>1000 мл). 17 пациентов были исключены.

В финальную выборку для проведения 1 этапа исследования вошли 111 пациентов с ЦП и ДН неуточненной этиологии, которые составили **основную группу исследования**.

Всем пациентам основной группы было проведено расширенное обследование, которое включало проведение пульсоксиметрии в положении лежа и сидя, ЭХО-КГ экспертного класса, исследование газового состава артериальной крови с определением альвеолярно-артериального градиента кислорода, проведение спирометрии, Т6МХ и вычисление VO_{2max} . По итогам обследования 34 пациента с ЦП, у которых исключены иные причины ДН и выявлены признаки ГПС (гипоксемия, ортодеоксия, платипноэ), включены во второй этап исследования как группа с вероятным ГПС (вГПС) (Рисунок 2.1). Степень тяжести ГПС определялась по уровню парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2): лёгкая — >80 мм рт. ст., умеренная — 60–80 мм рт. ст., тяжёлая — 50–60 мм рт. ст., крайне тяжёлая — <50 мм рт. ст. [140] (Рисунок 2.1).

После окончания первого этапа исследования проведён сравнительный анализ параметров пациентов двух групп - контрольной (группа 1) - пациенты с ЦП без признаков вероятного ГПС, и основной (группа 2) - пациенты с ЦП, неустановленной причиной ДН и наличием вГПС. Сравнительный анализ пациентов без ГПС ($n=77$) и с вГПС ($n=34$) включал оценку тяжести пациентов по шкалам Child-Pugh и MELD, прогноза (SOFA), коморбидности (индекс Чарлсон), частоту осложнений портальной гипертензии, показателей пульсоксиметрии и газового состава крови, параметров лабораторных и инструментальных исследований (Эхо-КГ, УЗИ), а также функциональных тестов – Т6МХ, ФВД, (Me [Q25-Q75], $p<0,05$).

На втором этапе из 34 пациентов с вГПС случайным образом выбрано 11 пациентов для дополнительного обследования. Целью являлось подтверждение наличия внутрилёгочных вазодилатаций (шунтов 1 или 2 типа). У всех 11 пациентов по данным перфузионной сцинтиграфии лёгких с ^{99m}Tc -МАО подтверждено наличие внутрилёгочных шунтов указанных типов, после чего эти пациенты были включены в группу с подтверждённым ГПС (пГПС) (Рисунок 2.1).

Далее проводилось длительное проспективное наблюдение всех пациентов, которые были включены в группу основного обследования ($n=111$) в течение 3-6 месяцев с момента первичного обследования для оценки клинических исходов (перевод в отделение реанимации, летальный исход, повторная госпитализация).

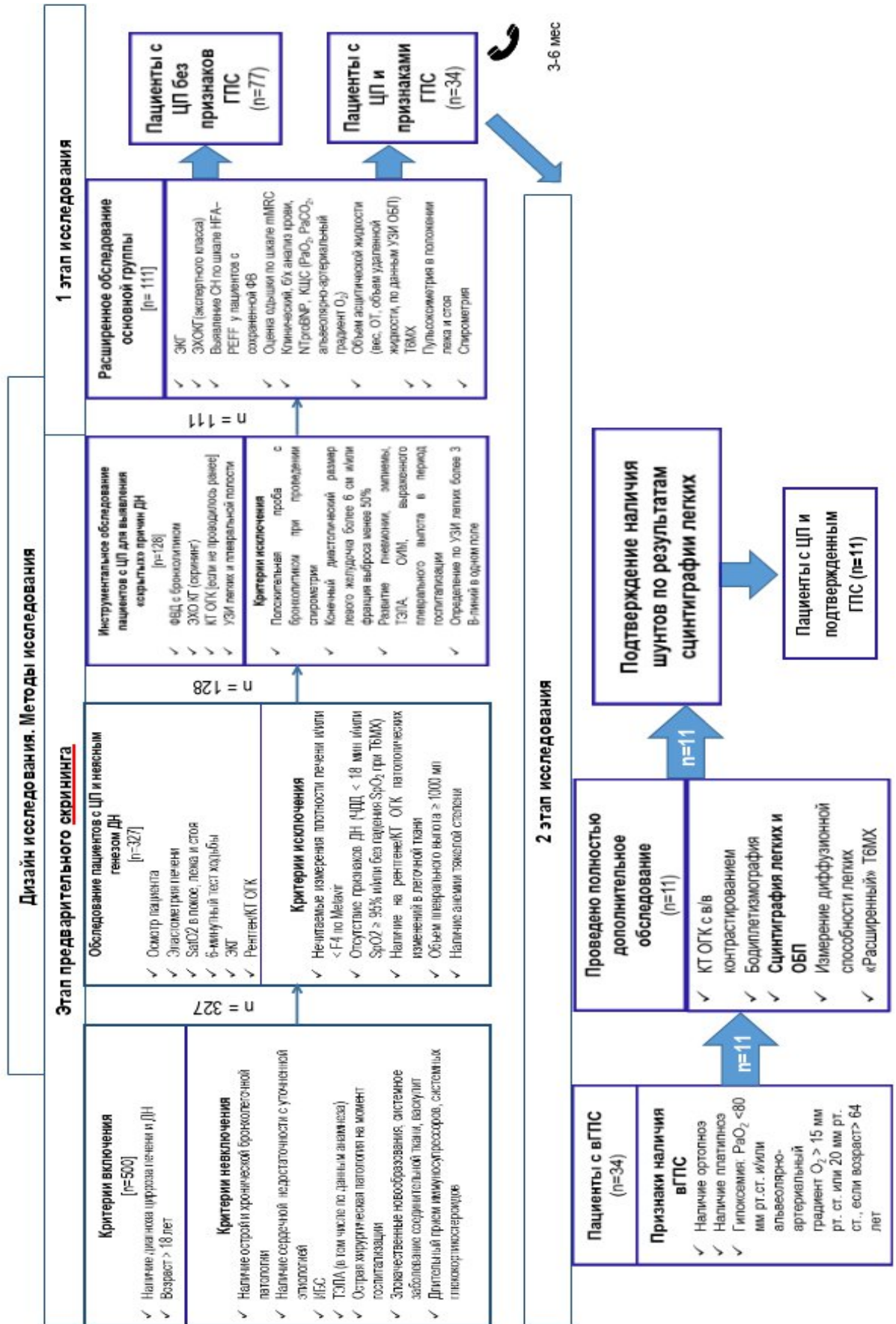


Рисунок 2.1 – Схема дизайна исследования

На третьем этапе исследования проведён корреляционный анализ взаимосвязей между частотой диагностики ГПС, клиническими исходами и характеристиками пациентов. Для выявления факторов риска развития ГПС у пациентов с циррозом печени и предикторов летального исхода в течение 12 месяцев выполнен многофакторный регрессионный анализ с построением прогностических моделей.

2.2 Характеристика клинического материала

Исследование включало 111 пациентов с циррозом печени и дыхательной недостаточностью неуточненной этиологии: медиана возраста пациентов составила 48,0 [42,5-57,0] лет, 67,6% мужчин (n=75). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия вГПС. В первую группу вошли 77 пациентов (69,4%) с ЦП и ДН без признаков ГПС (группа контроля), во вторую - 34 пациента (30,6%) с ЦП, ДН и наличием вГПС. В Таблице 2.1 приведено распределение пациентов по полу. Как видно, в группе 1 было 49 мужчин (63,6%), в группе 2 - 26 мужчин (76,5%), межгрупповые различия по данному показателю отмечены не были.

Таблица 2.1 – Распределение пациентов по полу.

Пол	Вся выборка (n=111)		Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (ГПС) (n=34)		p1-2*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Мужской	75	67,6	49	63,6	26	76,5	0,184
Женский	36	32,4	28	36,4	8	23,5	

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Медиана возраста пациентов составила 48,0 [42,5-57,0] лет, минимальный возраст составил 31 год, максимальный - 76 лет (Таблица 2.2). Медиана значений возраста для группы контроля составила 46,0 [42,0-57,0] лет с возрастным диапазоном от 32 до 76 лет, в группе пациентов с ГПС - 52,0 [47,0-58,5] года с возрастным диапазоном

от 31 года до 70 лет. Учитывая эти данные, можно отметить, что в исследование были преимущественно включены пациенты среднего возраста.

Таблица 2.2 – Возрастные показатели пациентов, включенных в исследование

Показатель	Вся выборка (n=111)	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	p1-2*
Возраст, лет, Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	48,0 [42,5-57,0]	46,0 [42,0-57,0]	52,0 [47,0-58,5]	0,475
Возрастной диапазон, лет	31-76	32-76	31-70	-

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Медиана массы тела при первичном обследовании составила 80,0 [70,0-90,4] кг в целом по выборке, 80,0 [70,0-92,9] кг - у пациентов в контрольной группе, 78,0 [71,0-85,5] кг - у пациентов с ГПС (Таблица 2.3). Сравнение ИМТ показало, что его величина составила 27,0 [24,5-29,6] кг/м² в общей выборке, 27,5 [24,8-30,1] кг/м² - в контроле, в группе пациентов с ГПС существенно не отличалась от вышеприведенных значений - 26,2 [24,3-28,6] кг/м².

На момент выписки показатели массы тела пациентов составили 75,0 [67,2-86,6] кг в общей группе, 72,0 [65,0-87,0] кг - в группе контроля, 75,0 [70,0-81,5] кг - в группе ГПС. Значения ИМТ были на уровне 25,3 [22,6-27,9] кг/м² в общей выборке пациентов, в контрольной группе - 25,4 [22,1-28,6] кг/м², в группе с ГПС - 25,6 [23,5-27,7] кг/м².

Таблица 2.3 – Росто-весовые показатели пациентов при поступлении и при выписке из стационара, Me [Q₂₅-Q₇₅]

Показатель	Вся выборка (n=111)	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	p1-2*
Масса тела при поступлении, кг	80,0 [70,0-90,4]	80,0 [70,0-92,9]	78,0 [71,0-85,5]	0,720
Масса тела при выписке, кг	75,0 [67,2-86,6]	72,0 [65,0-87,0]	75,0 [70,0-81,5]	0,695

Показатель	Вся выборка (n=111)	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	p1-2*
Снижение массы тела за период госпитализации, кг	4,0 [2,0-6,3]	4,0 [2,5-6,7]	3,7 [1,8-6,2]	0,674
ИМТ при поступлении, кг/м ²	27,0 [24,5-29,6]	27,5 [24,8-30,1]	26,2 [24,3-28,6]	0,515
ИМТ при выписке, кг/м ²	25,3 [22,6-27,9]	25,4 [22,1-28,6]	25,0 [23,5-27,2]	0,973
Доля снижения массы тела, %	5,2 [3,1-7,7]	5,2 [3,1-7,7]	4,9 [3,2-5,3]	0,546

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Таким образом, на фоне проводимой в ходе госпитализации терапии, в том числе диуретической, и коррекции водного баланса, было отмечено снижение массы тела у пациентов всех групп. Однако нельзя исключать, что уменьшение массы тела могло быть вызвано не только редукцией жидкостного компартмента, но и нутритивной и белково-энергетической недостаточностью, риски которых довольно высоки на фоне печеночной дисфункции.

Медиана величины снижения массы тела за период лечения составила 4,0 [2,0-6,3] кг в целом по выборке, 4,0 [2,5-6,7] кг у пациентов контрольной группы, 3,7 [1,8-6,2] кг у пациентов с ГПС. При этом относительное снижение массы тела, выраженное в процентах, составило 5,2 [3,1-7,7]% в общей группе, 5,2 [3,1-7,7]% - в группе 1, 4,9 [3,2-5,3]% - в группе пациентов с ГПС.

Следует отметить, что у 6 пациентов из общей группы за период госпитализации было зафиксировано увеличение массы тела в среднем на 3,8% от исходного значения, у 2 пациентов масса тела осталась без изменений.

У всех пациентов в ходе госпитализации мониторировали окружность талии (ОТ) как косвенный маркер выраженности асцита. У больных с ГПС при поступлении в стационар ОТ составила 95,5 [91,0-112,0] см, тогда как в контрольной группе

этот показатель был равен 92,0 [84,0-105,0] см (Таблица 2.4). В общей выборке медиана ОТ при поступлении составила 93,0 [85,0-106,8] см.

Таблица 2.4 – Динамика окружности талии у пациентов, включенных в исследование, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатель	Вся выборка (n=111)	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	p1-2*
ОТ при поступлении, см	93,0 [85,0-106,8]	92,0 [84,0-105,0]	95,5 [91,0-112,0]	0,521
ОТ при выписке, см	88,0 [82,0-98,0]	87,0 [80,0-96,0]	92,0 [88,0-103,0]	0,443
Уменьшение ОТ, см	6,0 [3,0-10,5]	6,0 [3,0-11,0]	3,5 [3,0-9,0]	0,852
Уменьшение ОТ, % от исходного	5,9 [3,5-9,9]	6,1 [3,7-10,1]	3,7 [3,2-8,8]	0,204

Примечание: * - р-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

При выписке наблюдали уменьшение ОТ во всех группах, что свидетельствует об эффективности проведенных лечебных мероприятий. Так, в целом по выборке ОТ в этот срок наблюдения составила 88,0 [82,0-98,0] см, в группе 1 - 87,0 [80,0-96,0] см, в группе 2 - 92,0 [88,0-103,0] см.

Уменьшение ОТ в абсолютных значениях в общей выборке составило 6,0 [3,0-10,5] см, в контрольной группе - 6,0 [3,0-11,0] см, у пациентов с ГПС значение данного показателя было меньше - 3,5 [3,0-9,0] см, при этом статистически значимых различий выявлено не было. Относительное снижение показателя ОТ в группе пациентов с ГПС составило 3,7 [3,0-9,0]%, в целом по выборке - 5,9 [3,5-9,9]%, в контрольной группе - 6,1 [3,7-10,1]%.

Таким образом, у пациентов с ГПС при высоких исходных значениях ОТ было отмечено снижение данного параметра в динамике, что может свидетельствовать о хорошем ответе пациентов на проводимое лечение при исходном выраженном объеме асцита.

Изучение анамнеза курения выявило 56 активно курящих человек в общей выборке (50,5%) (Таблица 2.5). В контрольной группе активно курили 40 пациентов (52,0%), а в группе с ГПС - 16 пациентов (47,1%), при этом достоверных межгрупповых различий отмечено не было.

Таблица 2.5 – Анамнез курения у пациентов, включенных в исследование

Показатель	Вся выборка (n=111)		Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (ГПС) (n=34)		p1-2*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Активно курит	56	50,5	40	52,0	16	47,1	0,635
Курил ранее	1	0,9	-	-	1	2,9	-
Индекс «пачка-лет»	18,0 [10,0-27,0]		17,5 [10,0-20,0]		19,0 [10,0-30,0]		-

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат относительно значения в группе 1

Медиана значений индекса «пачка-лет» в общей выборке составила 12,0 [10,0–20,0], в группе пациентов с ГПС значение показателя было на уровне 19,0 [10,0–30,0]. В контрольной группе медиана индекса «пачка-лет» составила 18,0 [10,0–27,0]. Диагноз цирроз печени был поставлен на основании анамнестических данных у пациентов, которые имели признаки печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Впервые в рамках рассмотренной госпитализации цирроз печени был диагностирован у 33 человек (29,8%). В контрольной группе было 23 таких пациента (29,8%), в группе ГПС - 10 пациентов (29,4%) (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Распределение пациентов в зависимости от сроков установления диагноза «цирроз печени»

Сроки установления диагноза «Цирроз печени»	Вся выборка (n=111)		Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (ГПС) (n=34)		p1-2*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Впервые	33	29,8	23	29,8	10	29,4	0,976
Менее 1 года назад	28	25,2	17	22,1	11	32,4	0,242

1-3 года назад	23	20,7	20	26,0	3	8,8	0,040
3-5 лет назад	4	3,6	1	1,3	3	8,8	0,059
Более 5 лет назад	5	4,5	3	3,9	2	5,9	0,587
Неизвестно	18	16,2	13	16,9	5	14,7	0,794

Примечание: * - р-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат относительно значения в группе 1

Цирроз печени длительностью менее 1 года был у 28 пациентов (25,2%) в общей выборке, в группе контроля таких больных было 17 (22,1%), в группе больных с ГПС - 11 пациентов (32,4%).

Срок установления диагноза «цирроз печени» от 1 до 3 лет в целом по выборке был отмечен у 23 больных (20,7%). У пациентов группы 1 цирроз печени был диагностирован в этот срок в 20 случаях (26,0%), у пациентов группы 2 - статистически значимо реже - в 3 случаях (8,8%) ($p=0,040$).

Цирроз печени, диагностированный за 3-5 лет до начала исследования, был зафиксирован у 4 пациентов (3,6%), из них один был отнесен к группе контроля (1,3%), трое больных - к группе ГПС (8,8%) ($p=0,050$).

Длительность цирроза печени более 5 лет на момент начала исследования была определена у 5 больных (4,5%), 3 из которых были в последующем определены в контрольную группу (3,9%), 2 - в группу ГПС (5,9%).

В ряде случаев у 18 пациентов (16,2%) точные сроки установления диагноза не были задокументированы. Доля таких пациентов в группе 1 составила 16,9% (13 пациентов), в группе 2 - 14,7% (5 пациентов).

Спектр этиологических факторов, спровоцировавших развитие цирроза печени у пациентов, включенных в исследование, отражен в Таблице 2.7 и служит иллюстрацией того, что при данном заболевании превалирует алкогольно-токсический генез. Этот этиологический фактор был выявлен у 92 пациентов (82,9%) в общей выборке, у 63 пациентов (81,8%) в группе контроля и в 29 случаях (85,3%) в группе с вероятным ГПС.

Инфекционную этиологию цирроза, ассоциированную с вирусными гепатитами В и С, наблюдали значительно реже. Вирусный гепатит В был выявлен у 28 паци-

ентов (25,2%), 20 из которых были отнесены к контрольной группе (26,0%), еще 8 больных - к группе 2 (23,2%).

Общее количество больных с вирусным гепатитом С составило 30 человек (27,0%), в группе 1 было 23 таких пациента (29,9%), в группе 2 - 7 пациентов (20,6%). Первичный билиарный цирроз был диагностирован у 2 больных (1,8%) - по одному случаю в контрольной группе и в группе с ГПС (1,3% и 2,9%, соответственно).

Таблица 2.7 – Этиологическая структура цирроза печени

Этиология цирроза печени	Вся выборка (n=111)		Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (ГПС) (n=34)		p1-2*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Алкогольно-токсическая	92	82,9	63	81,8	29	85,3	0,655
Вирусный гепатит В	28	25,2	20	26,0	8	23,5	0,393
Вирусный гепатит С	30	27,0	23	29,9	7	20,6	0,311
Первичный билиарный цирроз	2	1,8	1	1,3	1	2,9	0,542
Другие причины	8	7,3	5	6,5	3	8,8	0,662
Неуточненная этиология	5	4,5	5	6,5	-	-	-

Примечание: * - р-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат относительно значения в группе 1

Цирроз печени другой этиологии (неалкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунный и лекарственный гепатит) был определен у 8 пациентов (в 7,3% случаев): в группе 1 доля таких больных составила 6,5% (5 пациентов), в группе 2 - 8,8% (3 пациента).

У 5 пациентов (4,5%), все из которых были отнесены к контрольной группе, установить точную причину цирроза не удалось.

Диагнозы сопутствующих заболеваний были установлены ранее и были подтверждены по данным ЕМИАС. Чаще всего во всей выборке обследуемых был выявлен хронический гастрит - у 59 обследуемых (53,2%) и гипертоническая болезнь - у 51 пациента (36,9%) (Таблица 2.8). У 17 (15,3%) человек был СД 2, у 14 (12,6%) язвенная болезнь, в 13 случаях (11,7%) - желчнокаменная болезнь, у 12 пациентов

(10,8%) - хронический панкреатит. Частота остальных сопутствующих заболеваний (пневмонии, ИБС, СД 1 типа, хронический пиелонефрит) у обследуемых была ниже 10%.

На втором месте по частоте в структуре сопутствующих заболеваний была гипертоническая болезнь, признаки которой наблюдались со сходной частотой в группах 1 и 2, соответственно у 28 (36,4%) и 13 (38,2%) пациентов. Остальные заболевания были диагностированы значительно реже, при этом статистически значимых различий по частоте их выявления отмечено не было.

Таблица 2.8 – Наличие сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Вся выборка (n=111)		Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (ГПС) (n=34)		P1-2*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Хронический гастрит	59	53,2	38	49,4	21	61,8	0,227
Гипертоническая болезнь	41	36,9	28	36,4	13	38,2	0,881
Сахарный диабет 2 типа	17	15,3	13	16,9	4	11,8	0,491
Язвенная болезнь	14	12,6	11	14,3	3	8,8	0,425
Желчнокаменная болезнь	13	11,7	8	10,4	5	14,7	0,515
Хронический панкреатит	12	10,8	9	11,7	3	8,8	0,655
Пневмония	8	7,2	4	5,2	4	11,8	0,218
ИБС	7	6,3	4	5,2	3	8,8	0,469
Сахарный диабет 1 типа	2	1,8	2	2,6	-	-	-
Обострение хронического пиелонефрита	2	1,8	2	2,6	-	-	-

Примечание: * - р-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат относительно значения в группе 1

Сравнение частоты выявления сопутствующей патологии показало, что у пациентов, включенных в исследование, чаще всего был диагностирован хронический гастрит - в 38 (49,4%) и 21 (61,8%) случаях соответственно в первой и второй группах.

Медиана длительности стационарного лечения составила 9,0 [6,0-12,0] койко-дней в общей группе. При этом наибольшая продолжительность госпитализации была характерна для пациентов с подтвержденным ГПС - 11,5 [9,0-17,0] койко-дней. Значение этого показателя было статистически значимо выше, чем в группе контроля - 8,0 [6,0-11,0] сут (Таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Продолжительность пребывания пациентов в стационаре, сут, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатель	Вся выборка (n=111)	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	p1-2*
Продолжительность госпитализации, сут	9,0 [6,0-12,0]	8,0 [6,0-11,0]	11,5* [9,0-17,0]	0,014

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Описанные данные отражают ожидаемое увеличение продолжительности госпитализации, ассоциированное с нарастанием степени выраженности ГПС, более сложным клиническим течением заболевания и необходимостью в проведении дополнительных лечебно-диагностических мероприятий.

2.3 Методы исследования

Всем пациентам проводили комплексное обследование в условиях стационара с объективной клинической оценкой, лабораторными и инструментальными методами исследования, функциональным тестированием, которые были нацелены на диагностику и оценку степени выраженности ГПС на фоне цирроза печени.

Клиническое обследование. Оценка статуса пациентов проводилась на основании зафиксированных жалоб, анамнестических сведений и данных предоставленной медицинской документации. Объективный осмотр включал измерение температуры тела, массы тела и роста с расчетом ИМТ, окружности талии и фиксацией динамики этих параметров за время госпитализации. Проводили измерение гемодинамических и респираторных показателей (значений АД, ЧСС, частоты дыхания) лежа, сидя, стоя с фиксацией платипноэ, сатурации капиллярной крови в положении стоя и сидя с идентификацией ортодеоксии. Для всех пациентов фиксировали наличие

внешних проявлений портальной гипертензии, таких как телеангиэктазии, расширение вен передней брюшной стенки («caput medusae»), наличие выраженного асцита. Степень выраженности печеночной энцефалопатии определяли по шкале West-Haven.

Лабораторные методы исследований. Лабораторные исследования осуществлялись на базе клинико-диагностической лаборатории Университетской клинической больницы им. В. В. Виноградова (филиал) РУДН им. Патриса Лумумбы. Всем участникам исследования проведено комплексное обследование, включающее клинический анализ крови (с учетом числа эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитарных индексов, количества лейкоцитов и тромбоцитов). В ходе биохимического анализа крови определяли стандартные показатели для больных циррозом печени, в том числе: уровень активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, ЛДГ, концентрации билирубина (общего и прямого), общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, электролитов, глюкозы, С-реактивного белка и лактата. Оценивали также показатели коагулограммы - протромбиновое время, МНО, уровень фибриногена.

В оценку газового состава артериальной крови входили такие показатели, как PaO_2 (парциальное давление кислорода) в положении лежа и сидя, $PaCO_2$ (парциальное давление углекислого газа), pH, а также определение лактата.

Всем пациентам был выполнен клинический анализ мочи, который включал определение уровня белка, pH, лейкоцитурии, эритроцитурии, билируинурии.

Шкалы оценки печеночной дисфункции и инструменты прогнозирования. Оценку тяжести цирроза печени и прогнозирование рисков клинических исходов проводили на основании шкал Child–Pugh, MELD, SOFA, индекса коморбидности Чарлсон и критериев Maddray (Приложение). При этом оценивали в том числе данные анамнеза о наличии сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хронические инфекции, язвенная болезнь желудка.

Рентгенографическое исследование. Всем пациентам при поступлении выполняли рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях на цифровом рентгеновском аппарате Siemens Multix Fusion (Siemens Healthineers, Германия). При этом оценивали наличие инфильтративных изменений в легких, усиле-

ние легочного рисунка, наличие гидроторакса, пневмоторакса, а также косвенных признаков сердечной недостаточности и венозного застоя.

Ультразвуковые методы. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполняли на аппарате VIVID-7 (производства компании General Electric, США), проводили оценку размеров печени, селезенки, диаметра воротной вены, определяли наличие свободной жидкости в брюшной полости и расхождение листков брюшины. Для оценки кровотока по портальным и селезеночным сосудам применяли цветную доплерографию. Всем пациентам проводили оценку выраженности венозного застоя по протоколу VEXUS, включавшему анализ способности нижней полой вены к коллабированию на вдохе, доплерографию почечных вен и оценку печеночного венозного кровотока.

Ультразвуковое исследование легких выполняли на том же оборудовании (VIVID-7 (General Electric) с применением BLUE протокола – в 12 точках в положении пациента лежа на спине с использованием линейного и конвексного датчиков. При этом определяли наличие и количество В-линий, объем плеврального выпота, наличие консолидаций легочной ткани и инфильтративных изменений легочной ткани с обеих сторон.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). Стандартный протокол ЭхоКГ был применен ко всем пациентам на этапе включения в исследование и осуществлен с помощью аппарата VIVID-E90 (General Electric, США) с многочастотным датчиком. В процессе исследования оценивали правые и левые отделы сердца. Регистрировали показатели систолической и диастолической функции левого желудочка, в частности конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), фракция выброса (ФВ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), индекс объема левого предсердия (ИОЛП), размер правого желудочка в базальном отделе (ПЖбаз), размер правого желудочка в среднем отделе (ПЖср), максимальная скорость раннего диастолического трансмитрального кровотока E , максимальная скорость позднего диастолического трансмитрального кровотока (A), e' - средняя скорость движения митрального кольца, соотношения E/A и E/e' , систолическая экскурсия плоскости трикуспи-

дального кольца (TAPSE - Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), систолическая скорость экскурсии правого желудочка (ПЖ s'), максимальная скорость трикуспидальной регургитации (TR Vmax), систолическое давление в легочной артерии (СД-ЛА), правожелудочково-артериальная сопряженность - ПЖАС (TAPSE/СДЛА), диаметр нижней полой вены (НПВ).

Для определения наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) у пациентов с ЦП были использованы шкалы HFA-PEFF и H2FPEF (Reddy YNV, 2018, Pieske B, 2019).

Эластометрия печени. Всем пациентам проводили неинвазивную оценку тяжести структурных изменений ткани печени посредством выполнения эластометрии методом виброакустической трансмиссии на аппарате FibroScan 502 Touch (Echosens, Франция) с определением жесткости ткани печени (в кПа) и степени стеатоза (CAP, дБ/м). Применяли как М-датчик, так и XL-датчик у пациентов с ожирением.

Функциональные исследования. Всем пациентам проводили оценку функции внешнего дыхания с помощью портативного спирометра Spirodos с пульсоксиметрией версия 1.7 (MIR, Италия), определяли показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, индекс Тиффно, изменение SatO₂ и ЧСС в течение 6-минутного теста.

Всем пациентам выполняли тест 6-минутной ходьбы по стандартному протоколу с регистрацией дистанции, измерением сатурации крови до и после нагрузки, анализом изменений ЧСС в ходе теста и субъективной оценкой степени нагрузки и одышки по шкале Борга. При снижении сатурации более чем на 3% или при досрочном завершении теста результат расценивали как положительный. Пробу проводили в коридоре стационара под контролем врача-исследователя.

Сатурацию измеряли с помощью портативного пульсоксиметра с пальцевым зажимом.

Газовый состав крови определяли с помощью автоматизированного портативного анализатора газов крови, электролитов и химического состава Edan i15.

Критерии диагностики ГПС.

Пациентам с циррозом печени и дыхательной недостаточностью неустановленной этиологии проведено расширенное обследование, включавшее пульсоксиметрию

в положениях лёжа и сидя, эхокардиографию экспертного класса, исследование газового состава артериальной крови с определением альвеолярно-артериального градиента кислорода, спирометрию, тест 6-минутной ходьбы и расчёт VO_{2max} . Пациенты, у которых были исключены объективные причины дыхательной недостаточности и у которых имелись признаки гепатопульмонального синдрома (гипоксемия, ортодеоксия, платипноэ), были включены в группу с вероятным гепатопульмональным синдромом [92, 113]. Тяжесть гепатопульмонального синдрома оценивали согласно классификации Европейского респираторного общества [92, 113].

2.4 Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics версии 26.0 (IBM Corp., США) и пакета программ STATISTICA версии 10.0 for Windows (StatSoft, США). Предварительно все данные были оценены на предмет полноты, корректности ввода и допустимости значений. Тип распределения количественных признаков определяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Так как преобладающая масса количественных признаков имела распределение, отличное от нормального, для описания непрерывных данных использовали определение медианы (Me), а также значения 25-го и 75-го процентилей (квартелей) – Q_{25} и Q_{75} . В работе такие данные представлены в виде Me [Q_{25} – Q_{75}].

Для сравнения двух независимых групп пациентов по количественным признакам применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. При сравнении трех групп использовали критерий Крускала–Уоллиса с последующим попарным сравнением групп по критерию Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони. Для сравнения групп по качественным признакам применяли критерий χ^2 Пирсона. Пороговое значение для статистической значимости было принято на уровне $p < 0,05$. Отдельно отмечались межгрупповые различия с уровнем значимости $p < 0,001$.

Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрической ранговой корреляции по Спирмену (ρ). Прогностическую значимость параметров в отношении развития ГПС и летального исхода в течение 12 месяцев от начала иссле-

дования оценивали с помощью множественного регрессионного анализа. Также были построены многофакторные логистические регрессионные модели, позволяющие оценить прогноз течения и исход заболевания у пациента в зависимости от клиничко-анамнестических, инструментальных и лабораторных данных, в том числе вероятность летального исхода у пациентов с подтвержденным ГПС. При построении моделей проводилась предварительная проверка мультиколлинеарности. Отбор значимых независимых переменных осуществлялся с использованием метода прямой пошаговой регрессии («forward stepwise») для оптимизации разработанных моделей с учетом ограниченного объема выборки пациентов.

Уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМА

3.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Сравнение показателей оценки тяжести состояния пациентов показало, что в контрольной группе величина оценки по Чайлд-Пью составила 10 [8-10] баллов, тогда как в группе пациентов с ГПС была статистически значимо выше ($p<0,05$) - 12 [8-13] баллов (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Показатели оценки тяжести состояния пациентов, Me [Q₂₅-Q₇₅]

Показатель	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	P*
Балл по Чайлд-Пью	10 [8-10]	12 [8-13]	<0,001
Maddray	18,51 [15,24-23,65]	37,70 [18,00-55,80]	<0,001
MELD	16,40 [11,01-20,53]	27,47 [20,00-32,00]	<0,001
SOFA, баллы	3 [2-4]	5,3 [4-7]	<0,001
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	4 [4-5]	5 [4-6]	0,260

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Уровни оценки по Maddray составили 18,51 [15,24-23,65] и 37,70 [18,00-55,80] баллов соответственно в группах 1 и 2, значения показателей по шкале MELD - 16,40 [11,01-20,53] и 27,47 [20,00-32,00] балла, по шкале SOFA - 3 [2-4] и 5,3 [4-7] балла, соответственно в группе контроля и в группе пациентов с наличием признаков ГПС. Во всех случаях значения вышеприведенных показателей в последней группе были достоверно выше соответствующих уровней в контрольной группе. Величина индекса коморбидности Чарлсон в контрольной группе составила 4 [4-5] балла, в группе 2 была несколько выше, медиана показателя составила 5 [4-6] балла, при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Оценка распределения пациентов по классу цирроза печени показала, что у абсолютного большинства из них был диагностирован класс С по Чайлд-Пью: у 44 пациентов (57,1%) группы 1, в группе 2 несколько чаще - у 23 больных (67,7%) (Рису-

нок 3.1). Класс В отмечен у 31 пациента (40,3%) контрольной группы и у 10 больных (29,4%) с ГПС, класс А - у 2 (2,6%) и одного (2,9%) пациента соответственно в первой и второй группах. Достоверных межгрупповых различий по этим характеристикам отмечено не было.

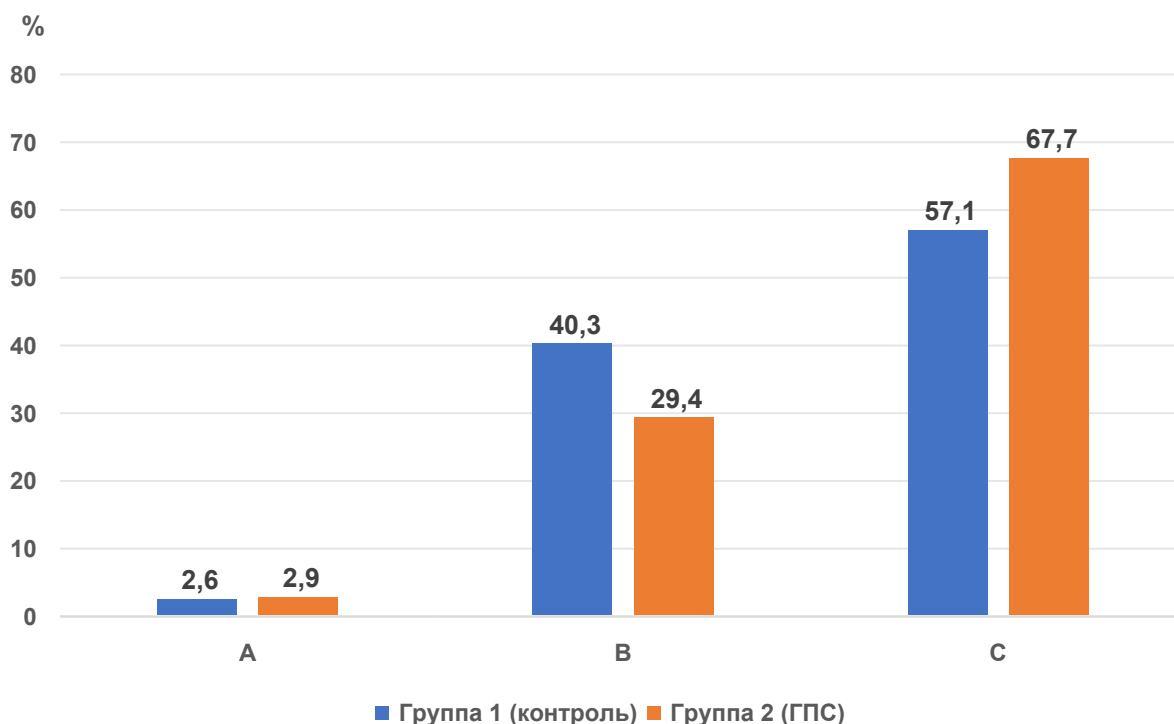


Рисунок 3.1 – Распределение пациентов по классу цирроза печени

по Чайлд-Пью

Распределение пациентов по шкале MELD (шкала, которая оценивает тяжесть конечной стадии заболевания печени, независимо от причины) представлено на рисунке 3.2. Доля пациентов с крайне тяжелой степенью поражения печени по данной шкале в группе 2 составила 14,7% (5 пациентов), что было статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе 1, где было только 2 таких пациента (2,6%).

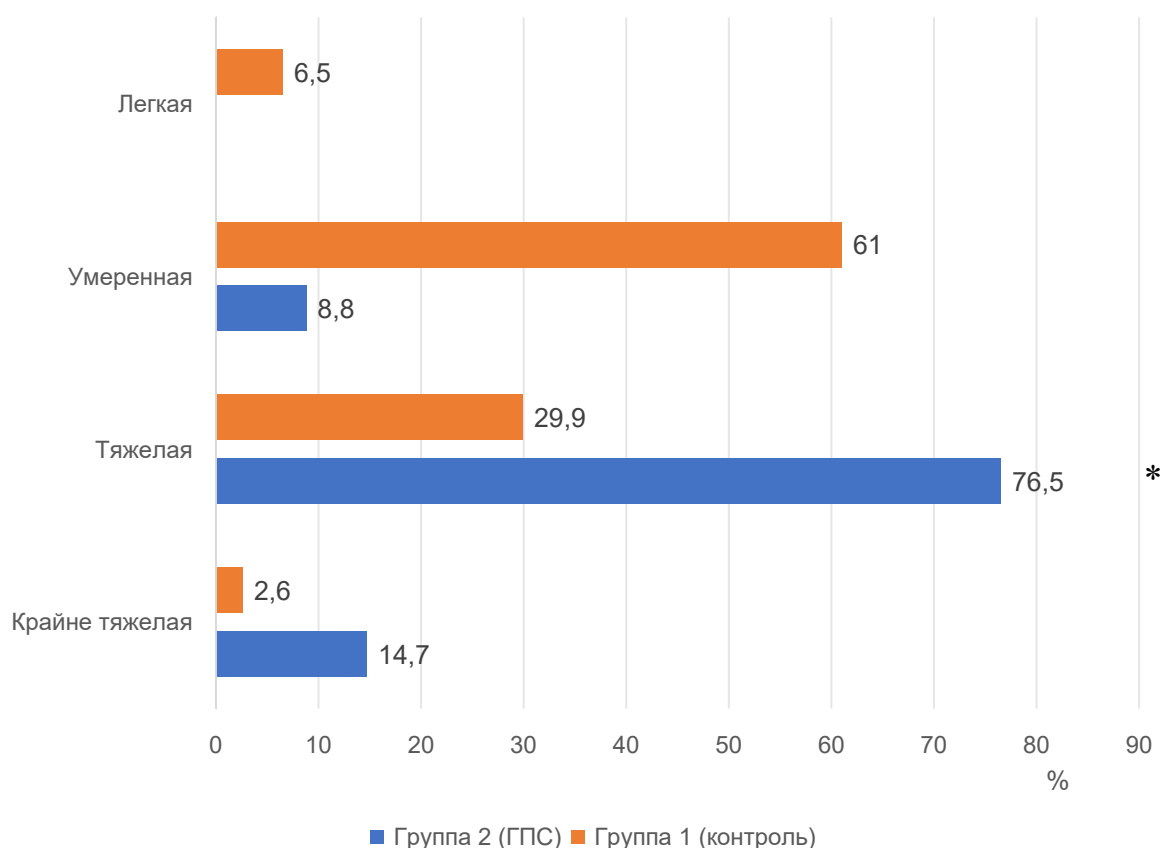


Рисунок 3.2 – Распределение пациентов по степени оценки по шкале MELD

Примечание: * - различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно показателя в группе 1 (критерий хи-квадрат)

В группе больных с ГПС было больше всего пациентов с тяжелой степенью по данной шкале - 26 человек (76,5%), что было достоверно больше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, где значение этого показателя составило 29,9% (23 пациента).

В группе 1 более чем у половины больных была диагностирована умеренная степень оценки по шкале MELD - в 47 случаях (61,0%), тогда как в группе 2 было достоверно меньше ($p < 0,05$) количество таких пациентов - 3 (8,8%).

В контрольной группе было также 5 пациентов (6,5%), у которых тяжесть поражения печени была оценена по шкале MELD как легкая, тогда как в группе 2 таких пациентов не было.

Сравнение распределения пациентов по частоте выявления варикозного расширения вен пищевода показало, что в группе ГПС относительное количество этих случаев составило 26 (76,5%). В контрольной группе частота диагностики ВРПВ составила 57,1% (44 случая). При этом выявленные различия не достигали статистической значимости.

Частота выявления портокавальных анастомозов была аналогичной, значения данного показателя составили 57,1% (44 случая) и 76,5% (26 случаев) соответственно в группах 1 и 2, статистически значимых межгрупповых различий по данному показателю выявлено не было.

Первая степень печеночной энцефалопатии чаще выявлялась у пациентов группы 2 - 9 случаев (26,5%), в группе 1 значение данного показателя составило 11 (26,5%) случаев (Таблица 3.2). В контроле у 20 пациентов (26,0%) была диагностирована 2 степень печеночной энцефалопатии, в группе 2 значение этого показателя было несколько выше - 12 случаев (35,3%). При этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было. В группах 1 и 2 было по 2 случая диагностики печеночной энцефалопатии 3 степени.

Таблица 3.2 – Частота выявления печеночной энцефалопатии и распределение пациентов по степени печеночной энцефалопатии

Печеночная энцефалопатия, степени	Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (ГПС) (n=34)		P*
	абс.	%	абс.	%	
Есть	33	42,9	23	67,7	0,017
1 ст.	11	14,3	9	26,5	0,124
2 ст.	20	26,0	12	35,3	0,318
3 ст.	2	2,6	2	5,9	0,393

Примечание: * - р-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

У абсолютного большинства обследуемых пациентов во всех группах был диагностирован асцит, частота выявления которого составила 76,6% (59 пациентов) в контрольной группе и 85,3% (29 случаев) в группе 2 (Таблица 3.3). Статистически значимых межгрупповых различий при этом выявлено не было.

У 5 (6,5%) пациентов контрольной группы и 3 больных (8,8%) с ГПС асцит был выявлен только по данным УЗИ. Увеличение живота наблюдалось у пациентов первой и второй групп соответственно в 36 (46,8%) и 20 (58,8%) случаях. Напряженный асцит был выявлен у 18 (23,4%) пациентов контрольной группы, в группе 2 было 6

таких пациентов (17,7%). При этом достоверных межгрупповых различий отмечено не было.

Таблица 3.3 – Наличие и особенности диагностики асцита

Наличие асцита	Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (ГПС) (n=34)		p*
	абс.	%	абс.	%	
Есть	59	76,6	29	85,3	0,299
Только по данным УЗИ	5	6,5	3	8,8	0,662
Увеличение живота	36	46,8	20	58,8	0,242
Напряженный асцит	18	23,4	6	17,7	0,500

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Анализ распределения пациентов по тяжести ГПС показал, что у абсолютного большинства больных была умеренная степень - в 26 случаях (76,5%) (Таблица 3.4). Легкая степень тяжести ГПС была диагностирована у 3 больных (8,8%), у 4 пациентов (11,8%) была диагностирована тяжелая степень ГПС, у одного (2,9%) - очень тяжелая.

Таблица 3.4 – Распределение пациентов по тяжести гепатопульмонального синдрома

Тяжесть ГПС	Группа 2 (ГПС) (n=34)	
	абс.	%
Легкая степень (>80)	3	8,8
Умеренная степень (60-80)	26	76,5
Тяжелая степень (50-60)	4	11,8
Очень тяжелая (<50)	1	2,9

3.2 Клинико-инструментальная характеристика пациентов, включенных в исследование

Анализ рентгенологических данных показал, что усиление легочного рисунка наблюдалось у 23 (29,9%) пациентов контрольной группы и 8 (23,5%) пациентов с ГПС (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Рентгенологические характеристики легких

Рентгенологические характеристики	Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (ГПС) (n=34)		p*
	абс.	%	абс.	%	
Усиление легочного рисунка	23	29,9	8	23,5	0,493
Гидроторакс	14	18,2	5	14,7	0,655

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Гидроторакс был диагностирован в группе 2 у 5 больных (14,7%) и в 14 случаях (18,2%) в контрольной группе.

Распределение пациентов по сторонам гидроторакса представлено на рисунке 3.3. У пациентов с ГПС чаще был диагностирован двусторонний гидроторакс с частотой 17,7% (6 случаев), в группе 1 было 9 (11,7%) таких случаев. Достоверных межгрупповых различий по частоте и сторонам гидроторакса отмечено не было.

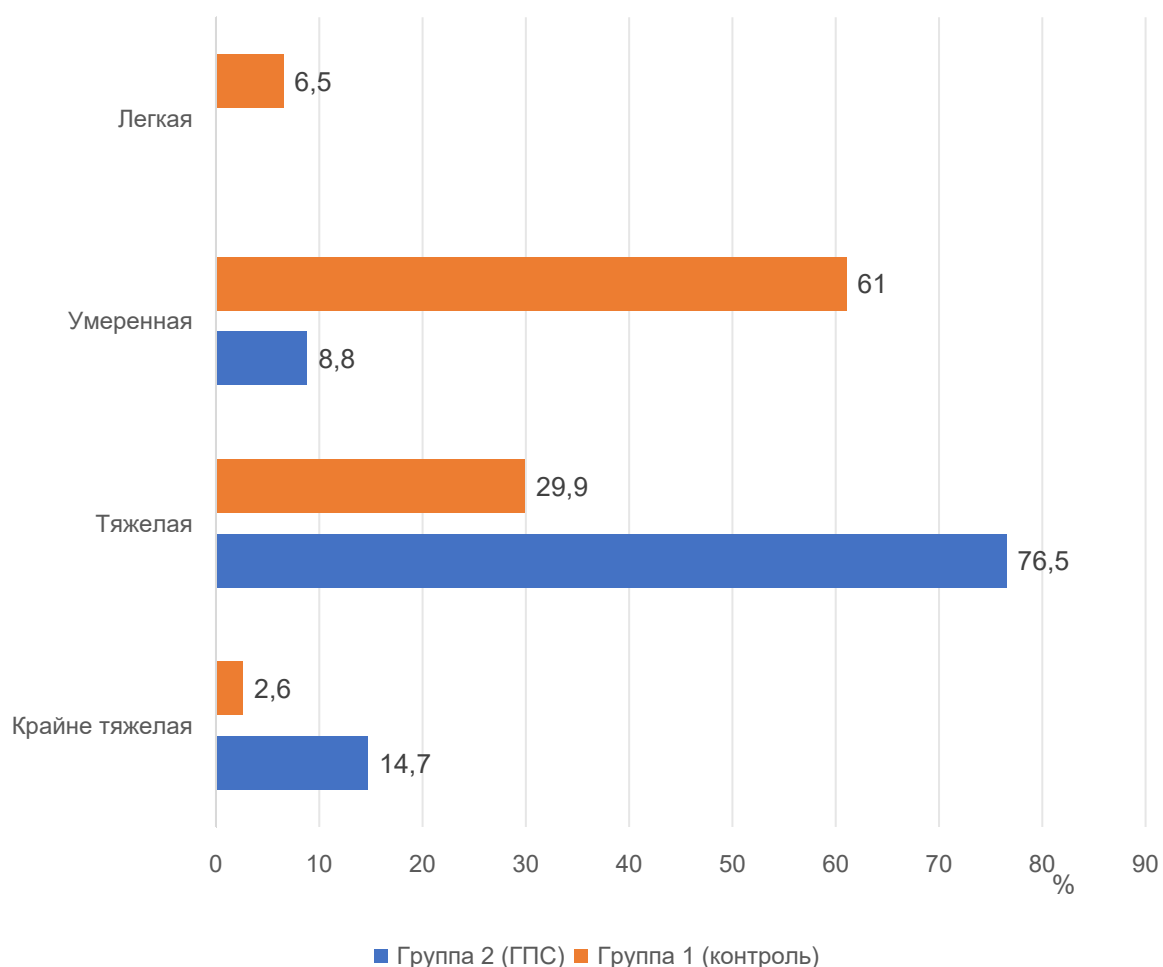


Рисунок 3.3 – Наличие и сторона гидроторакса

В Таблице 3.6 представлены результаты УЗИ легких пациентов, включенных в исследование. Жидкость слева была выявлена у 6,5% (5) пациентов контрольной группы и у 5 больных (14,7%) в группе 2, при этом выявленные различия не достигали статистической значимости.

В целом статистически значимых различий по частоте выявления различных характеристик легких по данным УЗИ выявлено не было.

Таблица 3.6 – Результаты УЗИ легких

Результаты УЗИ легких	Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (ГПС) (n=34)		P*
	абс.	%	абс.	%	
Жидкость слева	5	6,5	5	14,7	0,164
Жидкость справа	12	15,6	4	11,8	0,598
В-линии >3 слева	15	19,5	8	23,5	0,628

В-линии >3 справа	14	18,2	4	11,8	0,398
Консолидация слева	7	9,1	1	2,9	0,249
Консолидация справа	6	7,8	1	2,9	0,333
Субплевральная консолидация слева	15	19,5	8	23,5	0,628
Субплевральная консолидация справа	15	19,5	4	11,8	0,320

Примечание: * - р-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Анализ результатов УЗИ брюшной полости у обследуемых пациентов показал наличие статистически значимых различий ($p < 0,05$) по критерию Манна-Уитни по показателю размеров портальной вены, медиана которого составила 12,0 [10,0-14,0] мм в группе 1, в группе 2 значение показателя было статистически значимо выше ($p < 0,05$) - 13,3 [12,0-15,0] мм (Таблица 3.7).

Также достоверно различалась ($p < 0,05$) частота выявления спленомегалии: значения показателя медианы площади селезенки составили в контрольной группе 48,0 [38,0-55,0] см², у пациентов с ГПС 54,0 [40,0-62,0] см².

Таблица 3.7 – Результаты УЗИ брюшной полости, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	P*
Правая доля печени, мм	160 [153-175]	166,7 [154-186]	0,046
Расстояние от края реберной дуги до нижнего края печени, см	2,0 [1,0-4,0]	2,3 [1,0-4,0]	0,214
Портальная вена, размер, мм	12,0 [10,0-14,0]	13,3 [12,0-15,0]	0,045
Площадь селезенки, см ²	48,0 [38,0-55,0]	54,0 [40,0-62,0]	0,026

Примечание: * - р-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Сравнение уровней сатурации показало, что при поступлении и при выписке у пациентов с ГПС уровни сатурации O₂ в положении стоя были статистически значимо меньше ($p < 0,05$) относительно соответствующих величин в контрольной группе (Таблица 3.8). Значимой динамики показателей выявлено не было.

Медиана показателя PaO_2 в положении сидя у пациентов контрольной группы составила 93,2 [88,3-100,0] мм рт. ст., тогда как в группе пациентов с ГПС значение данного параметра было существенно ниже ($p < 0,05$) - 67,5 [58,5-72,2] мм рт. ст. Аналогичными были соотношения уровней показателя PaO_2 в положении лежа в группах обследуемых пациентов. Уровни параметра PaCO_2 в группах обследуемых статистически значимо не различались.

Таблица 3.8 – Показатели сатурации, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	p*
Сатурация O ₂ при поступлении в положении лежа	97 [96-98]	96,3 [94-98]	0,247
Сатурация O ₂ при поступлении в положении стоя	97 [96-98]	92 [90-93]	<0,001
Сатурация O ₂ при выписке в положении лежа	98 [97-98]	96,7 [93-99]	0,092
Сатурация O ₂ при выписке в положении стоя (сидя)	97 [97-98]	92,7 [90-94]	<0,001
PaO_2 , мм рт. ст. в положении лежа	93,0 [88,1-97,0]	74,0 [62,0-78,4]	<0,001
PaO_2 , мм рт. ст. в положении сидя	93,2 [88,3-100,0]	67,5 [58,5-72,2]	<0,001
PaCO_2 , мм рт. ст.	36,60 [33,90-38,99]	35,50 [31,40-40,20]	0,416

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Уровни pH крови и лактата оценивали при поступлении пациентов в стационар, статистически значимых межгрупповых отличий по данным параметрам выявлено не было (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Показатели кислотно-основного баланса и концентрации лактата в крови, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	p*
pH	7,400 [7,340-7,440]	7,390 [7,334-7,460]	0,671

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	p*
Лактат, ммоль/л	1,3 [1,1-2,0]	1,5 [1,1-2,0]	0,489

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Анализ данных ЭхоКГ показал, что значение КДР в группе пациентов с ГПС не отличалось от уровня в контрольной группе, а также от референсных значений (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Результаты эхокардиографии, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Референтные значения	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	P*
КДР, см	3,9-5,9 см	4,40 [4,00-4,80]	4,50 [4,10-5,10]	0,242
КСР, см	2,5-4,0 см	3,0 [2,5-3,4]	3,0 [2,2-3,6]	0,965
ФВ, %	М> 54% Ж>52%	65 [60-70]	63 [56-67]	0,345
ТМЖП, мм	М 0,6-1,0 см Ж 0,6-0,9 см	1,00 [0,90-1,12]	1,00 [0,90-1,20]	0,830
ТЗСЛЖ, мм	М 0,6-1,0 см Ж 0,6-0,9 см	1,00 [0,90-1,20]	1,00 [0,89-1,20]	0,956
ИОЛП, мл/м ²	> 34 мл/м ²	26,0 [24,0-30,0]	28,0 [18,0-40,0]	0,392
ПЖбаз, см	25-41 мм	3,4 [3,2-3,7]	3,6 [3,1-3,9]	0,432
ПЖ ср, см	19-35 мм	2,7 [2,2-3,0]	2,7 [2,0-3,2]	0,992
Е, см/с	М 0,6-1,0 см Ж 0,7-1,0 м/с	78 [68-84]	69,3 [54-86]	0,037
Е/А	0,75-1,5 см	1,2 [1,2-1,4]	0,8 [0,7-0,9]	<0,001
Е/е'	3-5	6,4 [6,0-7,9]	7,1 [6,0-7,6]	0,453
ТАРСЕ, мм	> 17 мм	24 [22-26]	20,7 [17-24]	0,021
ПЖ s', см/с	> 11,5 см/с	17,0 [16,0-20,0]	17,0 [10,0-23,0]	0,920
TR Vmax, м/с	< 2,8 м/с	2,2 [1,9-2,4]	2,2 [2,0-2,8]	0,977
СДЛА, мм рт. ст	<31 мм рт. ст.	28 [22-33]	29 [21-42]	0,389

Показатели	Референтные значения	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	P*
ПЖАС (TAPSE/СДЛА)	> 0,3 - 0,55	0,88 [0,67-1,14]	0,68 [0,51-0,97]	0,014
НПВ диаметр, см	< 21 мм	1,8 [1,6-2,0]	1,9 [1,6-2,2]	0,521

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Значения показателей КСР, ФВ, ТМЖП, ТЗСЛЖ и ИОЛП практически не различались, также не было отмечено существенных межгрупповых различий таких показателей ЭхоКГ, как ПЖ ср, ПЖ s', TR Vmax, СДЛА и диаметр НПВ.

В то же время величина показателя E в контрольной группе составила 78 [68-84] см/с, в основной группе была статистически значимо ниже ($p<0,05$) - 69,3 [54-86] см/с, значение показателя E/A также было достоверно ниже ($p<0,05$) у пациентов с ГПС по сравнению с уровнем в контроле, соответственно 1,2 [1,2-1,4] и 0,8 [0,7-0,9]. В группе пациентов с ГПС также статистически значимо ниже ($p<0,05$), чем в группе контроля, были уровни параметров эхокардиографии TAPSE и ПЖАС.

Анализ наличия СНсФВ у пациентов с ЦП и ДН неуточненной этиологии был выполнен с использованием шкал HFA-PEFF и H2FPEF. Высокая вероятность была у 3 пациентов (3,9%) контрольной группы и в одном случае (2,9%) в группе пациентов с ГПС (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Наличие вероятной СНсФВ

Вероятная СНсФВ (жесткие критерии)	Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (ГПС) (n=34)		P*
	абс.	%	абс.	%	
Высокая	3	3,9	1	2,9	0,804
Промежуточная	44	57,1	22	64,7	0,455

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

У абсолютного большинства пациентов была отмечена промежуточная вероятность наличия СНсФВ - в 44 случаях (57,1%) в группе контроля и у 22 больных (64,7%) с ГПС. При этом статистически значимых межгрупповых различий установлено не было.

Оценка результатов эластометрии показала отсутствие существенных межгрупповых различий (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Результаты эластометрии печени, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	P*
Значение показателя жесткости ткани печени, кПа	52,2 [42,6-67,6]	52,3 [38,0-71,6]	0,880
Значение показателя САР (степень стеатоза печени), дБ/м	220 [166-251]	220 [150-265]	0,955

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

3.3 Результаты функциональных исследований

Показатели функции внешнего дыхания в обеих группах находились в пределах референсных значений. При сравнении показателей функции внешнего дыхания выявлено значимое снижение значений у пациентов с ГПС по сравнению с группой контроля. Так, значение ЖЕЛ в контрольной группе составило 84,8 [80,0-93,0] % от должного, тогда как в группе 2 медиана этого показателя была достоверно ниже ($p<0,05$) - 75,2 [62,0-87,0] % от должного (Таблица 3.13).

Аналогичными были соотношения показателей ФЖЕЛ, ОФВ1 и индекса Тиффно в группах обследуемых пациентов.

Таблица 3.13 – Показатели функции внешнего дыхания, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Референтные значения	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	P*
ЖЕЛ, % от должного	М 3,5-4,5 л Ж 2,5-4,0 л	84,8 [80,0-93,0]	75,2 [62,0-87,0]	<0,001
ФЖЕЛ, % от должного	2,5-7,5 л	89 [80-98]	76,7 [65-89]	<0,001
ОФВ1 % от должного	1,4-4,2 л/с	88,2 [82,0-98,0]	79,0 [65,0-90,0]	0,041
Индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), %	75-85	85,33 [82,00-91,50]	80,42 [75,80-87,00]	0,018

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

В Таблице 3.14 представлены результаты теста 6-минутной ходьбы. Как видно, у абсолютного большинства пациентов с ГПС - в 32 (94,1%) случаях наблюдалось

снижение сатурации, в то время как в контрольной группе значение этого показателя было статистически значимо ниже ($p < 0,05$) - 9 (11,7%) больных.

Таблица 3.14 – Результаты теста 6-минутной ходьбы

Результаты	Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (ГПС) (n=34)		P*
	абс.	%	абс.	%	
Результаты теста при первичном обследовании					
Снижение сатурации	9	11,7	32	94,1	<0,001
Досрочное завершение	6	7,8	13	38,3	<0,001
Тест положительный	12	15,6	29	85,3	<0,001
Результаты повторного теста					
Снижение сатурации	5	6,5	31	91,1	<0,001
Досрочное завершение	2	2,6	10	29,4	<0,001
Тест положительный	6	7,8	30	88,2	<0,001

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Досрочное завершение теста было зарегистрировано в 6 (7,8%) случаях в первой группе и значительно чаще ($p < 0,05$) - у 13 (38,3%) пациентов с ГПС. Положительный тест был зафиксирован лишь у 12 пациентов (15,6%) контрольной группы, тогда как в группе больных с ГПС - статистически значимо чаще ($p < 0,05$) - у 29 (85,3%).

Анализ результатов повторного теста 6-минутной ходьбы показал аналогичные соотношения показателей, как и при предыдущем тестировании.

Изучение динамики показателей сатурации при проведении теста 6-минутной ходьбы показало, что значение SpO_2 до теста в контрольной группе составило 97 [96-98], в то время как в группе больных с ГПС было статистически значимо ниже ($p < 0,05$) - 94,7 [92-97] (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Результаты оценки сатурации при проведении теста 6-минутной ходьбы, Me [Q_{25} - Q_{75}]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	p*
T6MX1 SpO ₂ до теста	97 [96-98]	94,7 [92-97]	<0,001
T6MX1 SpO ₂ после теста	96 [95-97]	89,3 [87-92]	<0,001
T6MX1 расстояние, пройденное за 6 минут, м	348 [300-400]	208,3 [120-320]	<0,001
T6MX2 SpO ₂ до теста	97 [97-98]	94,3 [92-98]	<0,001
T6MX2 SpO ₂ после теста	96 [96-98]	90,0 [86-94]	<0,001
T6MX2 расстояние, пройденное за 6 минут, м	371 [320-440]	214,3 [120-345]	<0,001
VO ₂ max при поступлении	2,713 [2,116-3,348]	1,894 [1,315-2,747]	<0,001
VO ₂ max при выписке	2,553 [1,936-3,053]	1,726 [1,077-2,500]	<0,001

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия Манна-Уитни

Аналогичным было соотношение показателей T6MX1 SpO₂ после теста, T6MX1 расстояние, пройденное за 6 минут, T6MX2 SpO₂ до теста, T6MX2 SpO₂ после теста, T6MX2 расстояние, пройденное за 6 минут, VO₂ max при поступлении, VO₂ max при выписке.

Значение показателя а/а градиент в контрольной группе составило 10,8 [8,0-13,2], тогда как у пациентов с ГПС величина данного показателя была статистически значимо выше - 34,6 [27,2-46,7] по сравнению с первой группой.

3.4 Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование

Значения показателей общего анализа крови статистически значимо не различались в группах пациентов. При этом у пациентов с ГПС наблюдалась тенденция к увеличению общего количества лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови по сравнению с уровнями этих показателей в контрольной группе, при этом достоверных межгрупповых различий отмечено не было (Таблица 3.16). Также выявлено, что у пациентов с ГПС уровни эозинофилов и тромбоцитов были статистически значимо ниже, чем у пациентов без ГПС.

Тромбоцитопения была выявлена у 39 пациентов (50,6%) контрольной группы, в группе 2 - у 23 (67,6%) больных, при этом выявленные различия не достигали статистической значимости, однако у пациентов с ГПС уровень тромбоцитов был статистически значимо ниже ($p=0,042$) (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Гематологические показатели пациентов, включенных в исследование, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	p*
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,32 [2,66-3,75]	3,20 [2,52-3,92]	0,894
Гемоглобин, г/л	106 [84-120]	107 [62-130]	0,975
Общие лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,00 [5,80-11,10]	7,95 [3,60-12,72]	0,187
Нейтрофилы, %	70,90 [64,40-79,40]	74,00 [66,30-83,50]	0,079
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	4,920 [3,500-8,550]	5,833 [2,400-10,770]	0,116
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,090 [0,050-0,170]	0,040 [0,010-0,160]	0,031
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,310 [0,830-1,750]	1,030 [0,670-1,910]	0,122
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,640 [0,420-0,920]	0,523 [0,310-1,240]	0,573
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	144 [78-219]	100,3 [37-253]	0,042

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Оценка данных биохимического анализа крови показала, что в группе пациентов с ГПС уровни общего и прямого билирубина были статистически значимо выше, чем в контрольной группе (Таблица 3.17). Показатели активности ЩФ и ЛДГ у пациентов с ГПС были достоверно выше ($p<0,05$) таковых в контроле.

Также обращало на себя внимание значительное увеличение уровня СРБ до 56,59 [7,58-84,89] мг/л у пациентов с ГПС, значение этого параметра было статистически значимо выше ($p<0,05$) уровня в контрольной группе.

Существенных межгрупповых различий величин остальных параметров биохимического анализа крови обследуемых пациентов отмечено не было.

Таблица 3.17 – Биохимические показатели пациентов, включенных в исследование, Ме [Q25-Q75]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	p*
Билирубин общий, мкмоль/л	59,00 [25,00-164,00]	86,40 [20,60-362,00]	0,009
Прямой билирубин, мкмоль/л	25,79 [10,07-91,40]	37,05 [7,00-177,60]	0,013
ЩФ, ЕД/л	150,50 [92,50-195,60]	208,33 [85,00-318,60]	0,011
ГГТ, ЕД/л	152,000 [65,000-456,090]	166,000 [40,300-481,000]	0,145
ЛДГ, ЕД/л	210,00 [164,00-320,00]	295,00 [210,39-330,00]	0,047
АСТ, ЕД/л	85,8 [53,8-151,3]	90,5 [42,0-162,7]	0,243
АЛТ, ЕД/л	32,0 [20,4-54,0]	39,3 [15,0-77,3]	0,023
Глюкоза, ммоль/л	5,90 [5,45-7,30]	6,27 [5,40-7,90]	0,289
СРБ, мг/л	20,48 [10,25-43,76]	56,59 [7,58-84,89]	<0,001
Общий белок, г/л	67,60 [61,35-70,90]	61,98 [59,00-74,80]	0,350
Альбумин, г/л	27,70 [24,48-32,19]	26,44 [21,90-33,18]	0,487
Калий, ммоль/л	3,94 [3,43-4,26]	3,81 [3,21-4,70]	0,241
Натрий, ммоль/л	136,80 [133,71-139,85]	137,31 [130,00-138,00]	0,582
Хлор, ммоль/л	101,00 [97,27-105,00]	100,60 [91,52-109,00]	0,817
Мочевина, ммоль/л	4,61 [3,20-7,00]	4,93 [3,26-11,40]	0,603
Креатинин, мкмоль/л	76,30 [64,30-102,89]	73,45 [59,60-116,60]	0,492

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Анализ параметров гемостаза показал, что значение МНО у пациентов с ГПС составило 1,62 [1,41-2,31] МЕ/мл, медиана показателя в контрольной группе составила 1,57 [1,35-1,84] МЕ/мл, при этом выявленные различия не достигали статистической значимости (Таблица 3.18).

Протромбиновое время составило 18,90 [15,10-27,60] с в группе 2 и существенно не отличалось от уровня показателя в контрольной группе - 17,40 [15,10-20,40] с.

Концентрация фибриногена у пациентов с ГПС составила 2,45 [1,70-3,28] г/л, в контрольной группе значение показателя было статистически значимо выше ($p < 0,05$) и составило 4,00 [3,05-4,37] г/л.

Таблица 3.18 – Показатели гемостаза, Me[Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	p*
МНО, МЕ/мл	1,57 [1,35-1,84]	1,62 [1,41-2,31]	0,106
Протромбиновое время, с	17,40 [15,10-20,40]	18,90 [15,10-27,60]	0,139
Фибриноген, г/л	4,00 [3,05-4,37]	2,45 [1,70-3,28]	<0,001

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

3.5 Исходы лечения пациентов, включенных в исследование

Анализ исходов по окончании лечения пациентов в стационаре показал, что в контрольной группе наблюдалось 3 (3,9%) летальных исхода, тогда как в группе пациентов с ГПС было 7 летальных исходов (20,6%), их частота была в 5,3 раза больше ($p = 0,005$), чем в контрольной группе (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Исходы по окончании лечения пациентов в стационаре

Исходы	Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (ГПС) (n=34)		p*
	абс.	%	абс.	%	
Выписка	74	96,1	27	79,4	0,005
Смерть в стационаре	3	3,9	7	20,6	

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

В течение 3-месячного периода после выписки из стационара в контрольной группе было зарегистрировано 8 летальных исходов (10,8%), тогда как среди пациентов с ГПС значение данного показателя было статистически значимо выше - 11

случаев (40,7%) ($p < 0,001$) (Таблица 3.20). Кроме того, двоим пациентам (2,7%) контрольной группы была произведена трансплантация печени.

Таблица 3.20 – Исходы лечения пациентов через 3 мес.

Исходы	Группа 1 (Контроль) (n=74)		Группа 2 (ГПС) (n=27)		P*
	абс.	%	абс.	%	
Жив	66	89,2	16	59,3	<0,001
Смерть	8	10,8	11	40,7	<0,001
Проведена трансплантация печени	2	2,7	-	-	-

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Через 6 месяцев в контрольной группе было 60 (90,9%) выживших, тогда как среди пациентов с ГПС значение данного показателя было статистически значимо ниже ($p < 0,01$) - 6 пациентов (37,5%) (Таблица 3.21). Соответственно в группах 1 и 2 было зарегистрировано 6 (9,1%) и 10 (62,5%) летальных исходов. Двоим пациентам (3,0%) контрольной группы была выполнена трансплантация печени.

Таблица 3.21 – Исходы лечения пациентов через 6 мес.

Исходы	Группа 1 (Контроль) (n=66)		Группа 2 (ГПС) (n=16)		P*
	абс.	%	абс.	%	
Жив	60	90,9	6	37,5	<0,001
Смерть	6	9,1	10	62,5	<0,001
Проведена трансплантация печени	2	3,0	-	-	-

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Анализ причин летального исхода показал, что у абсолютного большинства пациентов в качестве таковой выступало нарастание печеночной недостаточности: в группе контроля - у 14 (82,4%), в группе больных с ГПС было 25 таких больных (89,3%) (Таблица 3.22). Нарастание дыхательной недостаточности явилось причиной летального исхода в 3 случаях (17,6%) в группе контроля и в 3 случаях (10,7%) во второй группе.

Таблица 3.22 – Причины летального исхода

Причины летального исхода	Группа 1 (Контроль) (n=17)		Группа 2 (ГПС) (n=28)		p*
	абс.	%	абс.	%	
Нарастание печеночной недостаточности	14	82,4	25	89,3	0,508
Нарастание дыхательной недостаточности	3	17,6	3	10,7	

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Частота переводов пациентов в ОРИТ в период госпитализации составила в группе 1 - 10,4% (8 случаев), в группе 2 была статистически значимо выше ($p<0,05$) - 10 случаев (29,3%).

Частота повторных госпитализаций составила в группе 1 - 40 случаев (52,0%), во второй группе была статистически значимо выше - 73,5% (25 случаев) ($p=0,025$).

Анализ повторных госпитализаций показал, что в группе с ГПС 24 пациента (96,0%) были госпитализированы вследствие нарастания печеночной недостаточности, тогда как в группе 1 было 30 (75,0%) таких пациентов (Таблица 3.23). По причине нарастания дыхательной недостаточности были повторно госпитализированы 10 больных (25,0%) контрольной группы и один пациент (4,0%) с ГПС, при этом статистически значимых различий по этим показателям отмечено не было.

Таблица 3.23 – Причины повторных госпитализаций пациентов

Повторные госпитализации, причины	Группа 1 (Контроль) (n=40)		Группа 2 (ГПС) (n=25)		p*
	абс.	%	абс.	%	
Нарастание печеночной недостаточности	30	75,0	24	96,0	0,671
Нарастание дыхательной недостаточности	10	25,0	1	4,0	0,388

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Глава 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ ВЕРОЯТНОГО И ПОДТВЕРЖДЕННОГО ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМА

4.1 Клиническая характеристика пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС

На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ клинических, инструментальных и лабораторных характеристик 111 пациентов, которых включили в 3 группы:

- группа 1 (Контроль) - 77 пациентов, у которых не было выявлено признаков ГПС;
- группа 2 (Вероятный ГПС) - 23 пациента с вероятным ГПС;
- группа 3 (Подтвержденный ГПС) - 11 пациентов, у которых было подтверждено наличие ГПС в ходе дополнительного обследования.

Всего в исследование было включено 75 мужчин (67,6%) и 36 женщин (32,4%). В Таблице 4.1 приведено распределение пациентов по полу. Как видно, в группе 1 было 49 мужчин (63,6%), в группе 2 - 17 мужчин (73,9%), в третьей группе доля пациентов мужского пола была максимальной - 81,8% (9 пациентов), статистически значимых различий по этому показателю выявлено не было.

Таблица 4.1 – Распределение пациентов по полу

Пол	Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)		Группа 3 (Подтвержденный ГПС) (n=11)		p*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Мужской	49	63,6	17	73,9	9	81,8	p ₁₋₂ = 0,362 p ₁₋₃ = 0,235 p ₂₋₃ = 0,612
Женский	28	36,4	6	26,1	2	18,2	

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Сопоставление показателей тяжести состояния пациентов, оцененное по разным шкалам, показало, что в контрольной группе количество баллов по шкале Чайлд-Пью составило 10 [8-10] баллов, тогда как в группах пациентов с вероятным

и подтвержденным ГПС значения этого показателя были статистически значимо выше - 12 [9-13] баллов и 12 [8-13] баллов ($p < 0,05$) (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Показатели оценки тяжести состояния пациентов, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатель	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Подтвер- жденный ГПС) (n=11)	p
Балл по Чайлд-Пью	10 [8-10]	12 [9-13]	12 [8-13]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,825$
Maddray	18,51 [15,24- 23,65]	42,0 [30,72- 47,12]	29,0 [18,0- 55,8]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,026$ $p_{2-3} = 0,012$
MELD	16,40 [11,01- 20,53]	28,71 [28,0- 32,0]	25,0 [20,0- 28,0]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,365$
SOFA, баллы	3 [2-4]	5 [4-7]	6 [4-7]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,010$ $p_{2-3} = 0,166$
Индекс коморбид- ности Чарлсон, бал- лы	4 [4-5]	5 [4-6]	5 [4-6]	$p_{1-2} = 0,313$ $p_{1-3} = 0,204$ $p_{2-3} = 0,817$

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Количество баллов по шкале Maddray составило 18,51 [15,24-23,65], 42,00 [30,72-47,12] и 29,00 [18,00-55,80] баллов соответственно в группах 1, 2 и 3. Величины данного показателя в группах пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС были статистически значимо выше, чем в контроле, тогда как достоверных различий между значениями в группах 2 и 3 отмечено не было.

Аналогичными были соотношения показателей шкал MELD и SOFA: их значения в группах пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС были статистически значимо выше, чем в группе контроля, однако между собой не различались.

Сравнение значений индекса коморбидности показало, что их величины в сравниваемых группах статистически значимо не различались и были на уровне 4 баллов в контроле и 5 баллов в группах 2 и 3.

Оценка распределения пациентов по классу цирроза печени показала, что у абсолютного большинства во всех трех группах был диагностирован класс С по Чайлд-

Пью: у 44 пациентов (57,1%) группы 1, 16 больных (69,6%) группы 2 и у 7 пациентов (63,6%) третьей группы (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Распределение пациентов по классу цирроза печени по Чайлд-Пью

Класс по Чайлд-Пью	Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)		Группа 3 (Подтвержденный ГПС) (n=11)		Р*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
А	2	2,6	1	4,3	-	-	$p_{1-2}=0,666$
В	31	40,3	6	26,1	4	36,4	$p_{1-2}=0,217$ $p_{1-3}=0,805$ $p_{2-3}=0,539$
С	44	57,1	16	69,6	7	63,6	$p_{1-2}=0,286$ $p_{1-3}=0,684$ $p_{2-3}=0,730$

Примечание: * - р-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Класс В отмечен у 31 пациента (40,3%) контрольной группы, у 6 больных (26,1%) с вероятным ГПС и у 4 пациентов (36,4%) с подтвержденным ГПС. В группах 1 и 2 у 2 (2,6%) и одного (4,3%) пациента соответственно был диагностирован класс А. При этом распределение пациентов по классам цирроза по Чайлд-Пью в группах исследования статистически значимо не различалось.

Распределение пациентов по шкале MELD (шкала, которая оценивает прогноз и тяжесть состояния пациента при терминальной стадии цирроза печени, независимо от причины) представлено в Таблице 4.4. Как видно, доля пациентов с крайне тяжелой степенью поражения печени по данной шкале была максимальной в группе 2 - 17,4% (4 пациента), значение этого показателя было статистически значимо выше ($p<0,05$), чем в группе 1, где было только 2 таких пациента (2,6%). В первой группе был один больной (9,1%) с данной степенью оценки по шкале MELD.

Таблица 4.4 – Распределение пациентов по степени оценки по шкале MELD

Степень по шкале MELD	Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)		Группа 3 (Подтвержденный ГПС) (n=11)		Р*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	

Легкая (менее 8 баллов)	5	6,5	-	-	-	-	-
Умеренная (8-19 баллов)	47	61,0	2	8,7	1	9,1	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,970$
Тяжелая (20-34 балла)	23	29,9	17	73,9	9	81,8	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,612$
Крайне тяжелая (35 баллов и более)	2	2,6	4	17,4	1	9,1	$p_{1-2} = 0,024$ $p_{1-3} = 0,267$ $p_{2-3} = 0,523$

Примечание: * - р-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

В группе больных с подтвержденным ГПС было больше всего пациентов с тяжелой степенью по данной шкале - 9 человек (81,8%), в группе больных с вероятным ГПС также было абсолютное большинство пациентов с данной степенью оценки по шкале MELD - 17 человек (73,9%). Значения данного показателя в этих группах были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, где оно составило только 29,9% (23 пациента). В то же время в первой группе более чем у половины больных была диагностирована умеренная степень оценки по шкале MELD - в 47 случаях (61,0%), тогда как в группах 2 и 3 величина этого показателя была достоверно меньше ($p < 0,05$), количество таких пациентов составило соответственно 2 (8,7%) и 1 (9,1%). В контрольной группе было также 5 пациентов, у которых тяжесть поражения печени была оценена по шкале MELD как легкая, тогда как в группах 2 и 3 таких случаев не было.

Анализ распределения пациентов групп 2 и 3 по тяжести ГПС показал, что у абсолютного большинства больных была умеренная степень - в 16 случаях (69,6%) в группе пациентов с вероятным ГПС и у 10 пациентов (90,9%) с подтвержденным синдромом, но выявленные различия не достигали статистической значимости ($p = 0,170$) (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Распределение пациентов по тяжести гепатопульмонального синдрома

Тяжесть ГПС	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)		Группа 3 (Подтвержденный ГПС) (n=11)		Р*
	абс.	%	абс.	%	

Легкая степень (>80)	2	8,7	1	9,1	$p_{2-3}=0,970$
Умеренная степень (60-80)	16	69,6	10	90,9	$p_{2-3}=0,170$
Тяжелая степень (50-60)	4	17,4	-	-	-
Очень тяжелая (<50)	1	4,3	-	-	-

Примечание: * - р-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Легкая степень тяжести ГПС была диагностирована у 2 больных (8,7%) второй группы и у одного пациента (9,1%) третьей группы.

В группе 2 у 4 пациентов (17,4%) была диагностирована тяжелая степень ГПС, у одного (4,3%) - очень тяжелая, тогда как в третьей группе таких случаев отмечено не было.

Портальная гипертензия была диагностирована у 9 пациентов (81,8%) с подтвержденным ГПС, в 17 случаях (73,9%) в группе больных с вероятным ГПС и у 44 (57,1%) пациентов из группы контроля. При этом статистически значимых межгрупповых различий по данному показателю отмечено не было ($p_{1-2}=0,148$, $p_{1-3}=0,118$, $p_{2-3}=0,612$).

Портопульмональная гипертензия чаще всего была диагностирована в группе пациентов с вероятным ГПС - у 9 пациентов (39,1%). В контрольной группе и группе больных с подтвержденным ГПС значения этого показателя составили соответственно 20,8% (16 случаев) и 9,1% (один случай). При этом выявленные различия не достигали статистической значимости ($p_{1-2}=0,075$; $p_{2-3}=0,073$).

4.2 Клинико-инструментальная характеристика пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС

Анализ результатов УЗИ брюшной полости у обследуемых пациентов показал наличие статистически значимых различий ($p<0,05$) при множественном сравнении по критерию Крускала-Уоллиса по показателю размеров портальной вены, медиана которого составила 12,0 [10,0-14,0] мм в группе 1, 12,9 [12,0-15,0] мм в группе 2 и 14,0 [13,0-15,0] мм в третьей группе (Таблица 4.6).

Также достоверно различались ($p<0,05$) величины показателя площади селезенки, значения которого составили в контрольной группе 48,0 [38,0-55,0] см², у пациентов с вероятным ГПС 56,0 [44,0-58,0] см² и в группе с подтвержденным ГПС - 50,0

[40,0-62,0] см². Однако при попарном сравнении значений показателей в группах достоверных различий отмечено не было.

Таблица 4.6 – Результаты УЗИ брюшной полости, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Под- твержденный ГПС) (n=11)	p*
Правая доля, мм	160 [153-175]	160 [154-186]	180 [140-187]	p ₁₋₂ = 0,936 p ₁₋₃ = 0,326 p ₂₋₃ = 0,348
Расстояние от края реберной дуги до нижнего края печени, см	2,0 [1,0-4,0]	3,0 [2,0-4,0]	1,0 [1,0-1,5]	p ₁₋₂ = 0,425 p ₁₋₃ = 0,514 p ₂₋₃ = 0,397
Портальная вена, раз- мер, мм	12,0 [10,0-14,0]	12,9 [12,0-15,0]	14,0 [13,0-15,0]	p ₁₋₂ = 0,713 p ₁₋₃ = 0,429 p ₂₋₃ = 0,367
Площадь селезенки, см ²	48,0 [38,0-55,0]	56,0 [44,0-58,0]	50,0 [40,0-62,0]	p₁₋₂ = 0,038 p ₁₋₃ = 0,594 p ₂₋₃ = 0,602

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Сравнение уровней сатурации показало, что при поступлении на лечение у пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС уровни сатурации O₂ в положении стоя и лежа были статистически значимо ниже (p<0,05) соответствующих величин в контрольной группе (Таблица 4.7). Уровень сатурации O₂ при выписке в положении стоя и лежа был минимальным у пациентов группы 2.

Медиана показателя РаО₂ в положении сидя у пациентов контрольной группы составила 93,2 [88,3-100,0] мм рт. ст., тогда как в группах пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС значения данного параметра были существенно ниже (p<0,05), составив соответственно 65,2 [58,5-70,4] и 72,0 [64,3-72,2] мм рт. ст.

Аналогичными были соотношения уровней показателя РаО₂ в положении лежа в группах обследуемых пациентов. В то же время медианы РаСО₂ и уровня pH крови статистически значимо не различались.

Таблица 4.7 – Показатели сатурации, кислотно-основного баланса и концентрации лактата в крови, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Под- твержденный ГПС) (n=11)	p*
Сатурация O ₂ при поступлении в положении лежа	97 [96-98]	96 [94-97]	97 [96-98]	p ₁₋₂ = 0,005 p ₁₋₃ = 0,832 p ₂₋₃ = 0,658
Сатурация O ₂ при поступлении в положении стоя	97 [96-98]	92 [90-93]	92 [90-93]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,584
Сатурация O ₂ при выписке в положении лежа	98 [97-98]	96 [93-97]	98 [98-99]	p ₁₋₂ = 0,005 p ₁₋₃ = 0,356 p ₂₋₃ = 0,727
Сатурация O ₂ при выписке в положении стоя (сидя)	97 [97-98]	92 [90-94]	94 [93-94]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,780
PaO ₂ , мм рт. ст. в положении лежа	93,0 [88,1-97,0]	72,5 [62,0-76,9]	77,0 [70,0-78,4]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,468
PaO ₂ , мм рт. ст. в положении сидя	93,2 [88,3-100,0]	65,2 [58,5-70,4]	72,0 [64,3-72,2]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,195
PaCO ₂ , мм рт. ст.	36,60 [33,90-38,99]	36,00 [32,50-39,00]	34,50 [31,40-40,20]	p ₁₋₂ = 0,537 p ₁₋₃ = 0,476 p ₂₋₃ = 0,648

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Значения показателей pH крови и уровня лактата оценивали при поступлении пациентов в стационар, статистически значимых межгрупповых отличий по данным параметрам выявлено не было (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Показатели кислотно-основного баланса и концентрации лактата в крови, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Под- твержденный ГПС) (n=11)	p*
pH	7,400 [7,340-7,440]	7,380 [7,334-7,440]	7,410 [7,350-7,460]	p ₁₋₂ = 0,852 p ₁₋₃ = 0,794 p ₂₋₃ = 0,759
Лактат, ммоль/л	1,3 [1,1-2,0]	1,4 [1,1-2,0]	1,8 [1,5-1,8]	p ₁₋₂ = 0,170 p ₁₋₃ = 0,246 p ₂₋₃ = 0,225

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Уровень лактата был минимальным в контрольной группе - 1,3 [1,1-2,0] ммоль/л, у пациентов с вероятным ГПС практически таким же - 1,4 [1,1-2,0] ммоль/л, однако в группе с подтвержденным ГПС значение показателя было выше - 1,8 ммоль/л, хотя при этом статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Анализ данных ЭхоКГ показал, что значения показателей были во всех группах в пределах референтных значений.

Величина КДР в группе пациентов с подтвержденным ГПС была статистически значимо выше ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений в группах 1 и 2 (Таблица 4.9). Также в третьей группе отмечена максимальная величина КСР, которая составила 3,5 [3,3-3,6] см и достоверно ($p < 0,05$) превышала уровни показателя в группах 1 и 2, составившие соответственно 3,0 [2,5-3,4] и 2,8 [2,2-3,5] см.

Таблица 4.9 – Результаты эхокардиографии, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Подтвер- жденный ГПС) (n=11)	p*
КДР, см	4,40 [4,00-4,80]	4,30 [4,10-5,10]	4,90 [4,70-5,10]	p ₁₋₂ =0,574 p₁₋₃=0,023 p₂₋₃<0,001
КСР, см	3,0 [2,5-3,4]	2,8 [2,2-3,5]	3,5 [3,3-3,6]	p ₁₋₂ =0,213 p₁₋₃=0,009 p₂₋₃=0,007
ФВ, %	65 [60-70]	63 [57-66]	63 [56-67]	p ₁₋₂ =0,383 p ₁₋₃ =0,295 p ₂₋₃ =0,362
ТМЖП, см	1,00 [0,90-1,12]	1,00 [1,00-1,10]	1,10 [0,90-1,20]	p ₁₋₂ =0,830 p ₁₋₃ =0,635 p ₂₋₃ =0,596
ТЗСЛЖ, см	1,00 [0,90-1,20]	1,00 [1,00-1,20]	1,00 [0,89-1,10]	p ₁₋₂ =0,504 p ₁₋₃ =0,829 p ₂₋₃ =0,664
ИОЛП, мл/м ²	26,0 [24,0-30,0]	28,0 [18,0-39,0]	27,0 [23,0-40,0]	p ₁₋₂ =0,956 p ₁₋₃ =0,786 p ₂₋₃ =0,623
ПЖбаз, см	3,4 [3,2-3,7]	3,7 [3,4-3,9]	3,4 [3,1-3,4] ^ (p=0,038)	p ₁₋₂ =0,251 p ₁₋₃ =0,245 p₂₋₃=0,030
ПЖ ср, см	2,7 [2,2-3,0]	2,8 [2,4-3,2]	2,4 [2,0-2,8]	p ₁₋₂ =0,692 p ₁₋₃ =0,523

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Подтвер- жденный ГПС) (n=11)	p*
				p ₂₋₃ =0,476
ОПП, мл	35 [24-41]	39 [26-42]	20 [20-26]	p ₁₋₂ = 0,075 p ₁₋₃ = 0,044 p ₂₋₃ = 0,042
E, см/с	78 [68-84]	66 [58-86]	76 [54-82]	p ₁₋₂ = 0,104 p ₁₋₃ = 0,263 p ₂₋₃ = 0,248
E/A	1,2 [1,2-1,4]	0,8 [0,7-0,9]	0,8 [0,7-0,9]	p₁₋₂ < 0,001 p₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,876
E/e'	6,4 [6,0-7,9]	7,1 [6,0-7,6]	7,1 [6,8-7,4]	p ₁₋₂ = 0,483 p ₁₋₃ = 0,525 p ₂₋₃ = 0,972
TAPSE, мм	24 [22-26]	22 [20-24]	18 [17-20]	p ₁₋₂ = 0,769 p₁₋₃ < 0,001 p₂₋₃ = 0,020
ПЖ s', см/с	17,0 [16,0-20,0]	17,0 [11,0-21,0]	-	p ₁₋₂ = 0,876
TR Vmax, м/с	2,2 [1,9-2,4]	2,2 [2,0-2,8]	-	p ₁₋₂ = 0,932
СДЛА, мм рт. ст	28 [22-33]	30 [26-42]	27 [21-28]	p ₁₋₂ = 0,089 p ₁₋₃ = 0,277 p ₂₋₃ = 0,225
ПЖАС (TAPSE/СД- ЛА)	0,88 [0,67-1,14]	0,67 [0,51-0,97]	0,69 [0,63-0,90]	p₁₋₂ = 0,033 p₁₋₃ = 0,018 p ₂₋₃ = 0,862
НПВ диаметр, см	1,8 [1,6-2,0]	1,9 [1,6-2,2]	2,0 [1,6-2,0]	p ₁₋₂ = 0,313 p ₁₋₃ = 0,280 p ₂₋₃ = 0,347

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Значения показателей ФВ, ТМЖП, ТЗСЛЖ и ИОЛП практически не различались, также не было отмечено существенных межгрупповых различий таких параметров ЭхоКГ, как E, E/e', ПЖ ср, ПЖ s', TR Vmax, СДЛА и диаметр НПВ.

В то же время величина показателя ПЖбаз была максимальной в группе 2 - 3,7 [3,4-3,9] см, что достоверно (p<0,05) превышало соответствующие уровни в первой и третьей группах, соответственно 3,4 [3,2-3,7] и 3,4 [3,1-3,4] см.

Показатель ОПП был минимальным у пациентов с подтвержденным ГПС - 20 [20-26] мл, что было статистически значимо ниже (p<0,05) величин в контрольной

группе и в группе пациентов с вероятным ГПС, соответственно 35 [24-41] и 39 [26-42] мл.

Соотношение Е/А в группах пациентов с ГПС было значимо ниже ($p<0,05$) уровня этого показателя в контроле. Медиана показателя TAPSE была минимальной у пациентов с подтвержденным ГПС, составив 18 [17-20] мм, тогда как в группах 1 и 2 его значение было на уровнях 24 [22-26] и 22 [20-24] мм ($p<0,05$). Показатель ПЖАС (TAPSE/СДЛА) в группах больных с ГПС составил 0,67 [0,51-0,97] (группа 2) и 0,69 [0,63-0,90] (группа 3) и был в обоих случаях достоверно меньше ($p<0,05$), чем в контрольной группе - 0,88 [0,67-1,14].

Анализ наличия СНсФВ у пациентов с ЦП и ДН неуточненной этиологии был выполнен с использованием шкал HFA-PEFF и H2FPEF. По различным критериям определено, что высокая вероятность наличия СНсФВ выявлена у 3 пациентов (3,9%) контрольной группы и только в одном случае (9,1%) в группе пациентов с пГПС ($p=0,440$). У абсолютного большинства пациентов была отмечена промежуточная вероятность наличия СНсФВ - в 44 случаях (57,1%) в группе контроля, у 16 пациентов (69,6%) с вероятным ГПС и у 6 больных (54,5%) с подтвержденным ГПС. При этом статистически значимых межгрупповых различий установлено не было (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Наличие вероятной СНсФВ

Вероятность наличия СНсФВ	Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)		Группа 3 (Подтвержденный ГПС) (n=11)		Р*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Высокая	3	3,9	-	-	1	9,1	$p_{1-3}=0,440$
Промежуточная	44	57,1	16	69,6	6	54,5	$p_{1-2}=0,286$ $p_{1-3}=0,871$ $p_{2-3}=0,392$

Примечание: * - р-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Оценка результатов эластометрии показала отсутствие статистически значимых межгрупповых различий (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Результаты эластометрии печени, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Подтвер- жденный ГПС) (n=11)	p*
Значение показателя жесткости ткани печени, кПа	52,2 [42,6-67,6]	54,8 [44,7-71,6]	47,4 [38,0-54,2]	p ₁₋₂ =0,768 p ₁₋₃ =0,323 p ₂₋₃ =0,189
Значение показателя САР (степень стеатоза печени), дБ/м	220 [166-251]	233 [188-265]	194 [150-220]	p ₁₋₂ =0,645 p ₁₋₃ =0,194 p ₂₋₃ =0,092

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

4.3 Результаты функциональных исследований у пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС

В Таблице 4.12 представлены результаты теста 6-минутной ходьбы. Как видно, у абсолютного большинства пациентов с ГПС обеих групп наблюдалось снижение сатурации после проведения теста - соответственно у 22 (95,7%) и 10 (90,9%), в то время как в контрольной группе только у 9 (11,7%) пациентов был выявлен данный феномен (p<0,05).

Досрочное завершение теста было зарегистрировано в 6 (7,8%) случаях в первой группе и значительно чаще (p<0,05) во второй и третьей группах, соответственно у 10 (43,5%) и 3 (27,3%) пациентов. Положительный тест был зафиксирован лишь у 12 пациентов (15,6%) контрольной группы, тогда как в группах пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС - статистически значимо чаще (p<0,05) - у 21 (91,3%) и 8 (72,7%) пациентов.

Анализ результатов повторного теста 6-минутной ходьбы показал аналогичные соотношения показателей, как и при предыдущем тестировании.

Таблица 4.12 – Результаты теста 6-минутной ходьбы

Результаты	Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)		Группа 3 (Подтвер- жденный ГПС) (n=11)		P*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Результаты теста при первичном обследовании							
Снижение са- турации	9	11,7	22	95,7	10	90,9	p₁₋₂ <0,001 p₁₋₃ <0,001

							$p_{2-3}=0,583$
Досрочное завершение	6	7,8	10	43,5	3	27,3	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,047$ $p_{2-3}=0,363$
Тест положительный	12	15,6	21	91,3	8	72,7	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,153$
Результаты повторного теста							
Снижение сатурации	5	6,5	22	95,7	9	81,8	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,184$
Досрочное завершение	2	2,6	6	26,1	4	36,4	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,539$
Тест положительный	6	7,8	22	95,7	8	72,7	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,053$

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Изучение динамики показателей сатурации при проведении теста 6-минутной ходьбы показало, что значение SpO_2 до проведения теста в контрольной группе составило 97 [96-98], в то время как в группах с ГПС было статистически значимо ниже ($p<0,05$) - на уровне 94 [92-96] в группе 2 и 96 [95-97] в группе 3 (Таблица 4.13). Аналогичные результаты получены при сравнении уровня SpO_2 до и после теста, расстояния, пройденного за 6 минут при проведении Т6МХ, а также при расчете VO_2 max при поступлении и при выписке.

Значение показателя а/а градиент в контрольной группе составило 10,8 [8,0-13,2], тогда как у пациентов с вероятным ГПС и подтвержденным ГПС величины этих показателей составили соответственно 36,8 [28,7-46,7] и 30,1 [27,2-32,2] и были статистически значимо выше ($p<0,05$) по сравнению с первой группой.

Таблица 4.13 – Результаты оценки сатурации при проведении теста 6-минутной ходьбы, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Подтвер- жденный ГПС) (n=11)	p*
Т6МХ1 SpO_2 до проведения теста	97 [96-98]	94 [92-96]	96 [95-97]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,412$ $p_{2-3}=0,047$
Т6МХ1 SpO_2 после теста	96	89	90	$p_{1-2}<0,001$

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Подтвер- жденный ГПС) (n=11)	p*
	[95-97]	[88-90]	[87-92]	p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,287
Т6МХ1 расстояние, прой- денное за 6 минут, м	348 [300-400]	171 [120-200]	283 [220-320]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,021 p ₂₋₃ = 0,035
Т6МХ2 SpO ₂ до теста	97 [97-98]	94 [92-96]	95 [95-98]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,112 p ₂₋₃ = 0,036
Т6МХ2 SpO ₂ после теста	96 [96-98]	89 [86-92]	92 [90-94]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,086
Т6МХ2 расстояние, прой- денное за 6 минут, м	371 [320-440]	174 [120-230]	295 [210-345]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,251 p ₂₋₃ = 0,050
VO ₂ max при поступлении	2,713 [2,116- 3,348]	1,689 [1,315-2,146]	2,303 [1,892-2,747]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,163 p ₂₋₃ = 0,097
VO ₂ max при выписке	2,553 [1,936- 3,053]	1,528 [1,077-1,998]	2,122 [1,347-2,500]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,178 p ₂₋₃ = 0,063

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

4.4 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС

Значения показателей общего анализа крови статистически значимо не различались в группах пациентов (Таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Гематологические показатели пациентов, включенных в исследование, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Под- твержденный ГПС) (n=11)	p*
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,32 [2,66-3,75]	3,05 [2,52-3,92]	3,51 [2,78-3,71]	p ₁₋₂ = 0,975 p ₁₋₃ = 0,723 p ₂₋₃ = 0,702
Гемоглобин, г/л	106 [84-120]	104 [62-128]	113 [93-130]	p ₁₋₂ = 0,753 p ₁₋₃ = 0,587 p ₂₋₃ = 0,612
Общие лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,00 [5,80-11,10]	8,82 [3,60-12,72]	6,20 [4,80-8,20]	p ₁₋₂ = 0,447 p ₁₋₃ = 0,158 p ₂₋₃ = 0,240

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Под- твержденный ГПС) (n=11)	p*
Нейтрофилы, %	70,90 [64,40-79,40]	74,00 [66,30-83,50]	-	p ₁₋₂ =0,154
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	4,920 [3,500-8,550]	6,750 [2,400-10,770]	4,000 [3,000-5,000]	p ₁₋₂ =0,125 p ₁₋₃ =0,312 p ₂₋₃ =0,237
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,090 [0,050-0,170]	0,030 [0,010-0,130]	0,060 [0,040-0,160]	p ₁₋₂ =0,102 p ₁₋₃ =0,077 p ₂₋₃ =0,068
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,310 [0,830-1,750]	0,930 [0,670-1,250]	1,230 [0,940-1,910]	p ₁₋₂ =0,164 p ₁₋₃ =0,203 p ₂₋₃ =0,155
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,640 [0,420-0,920]	0,550 [0,310-1,240]	0,470 [0,410-0,720]	p ₁₋₂ =0,604 p ₁₋₃ =0,588 p ₂₋₃ =0,296
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	144 [78-219]	103 [37-253]	95 [80-130]	p ₁₋₂ =0,411 p ₁₋₃ =0,093 p ₂₋₃ =0,346

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

При этом у пациентов с подтвержденным ГПС наблюдалось снижение общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов в периферической крови по сравнению с уровнями этих показателей в контрольной группе и у больных с вероятным ГПС.

У пациентов с вероятным ГПС были снижены по сравнению с другими группами показатели количества эритроцитов и уровня гемоглобина, лимфоцитов и эозинофилов, при этом повышены количества нейтрофилов и моноцитов.

Тромбоцитопения была выявлена у 39 пациентов (50,6%) контрольной группы, в группах 2 и 3 - чаще, соответственно у 14 (60,9%) и 9 (81,8%) больных, однако при этом выявленные различия не достигали статистической значимости (p₁₋₂ = 0,398, p₁₋₃ = 0,059, p₂₋₃ = 0,222).

Оценка данных биохимического анализа крови показала, что в обеих группах пациентов с ГПС уровни общего и прямого билирубина были статистически значимо выше, чем в контрольной группе (Таблица 4.15). Показатели активности ЩФ и ГГТ у пациентов с вероятным ГПС были достоверно выше (p<0,05) таковых в контроле.

Таблица 4.15 – Биохимические показатели пациентов, включенных в исследование, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Подтвер- жденный ГПС) (n=11)	p*
Билирубин общий, мкмоль/л	59,00 [25,00-164,00]	88,00 [33,70-313,00]	83,00 [20,60-362,00]	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,267
Прямой билирубин, мкмоль/л	25,79 [10,07-91,40]	33,63 [12,70-159,90]	43,90 [7,00-177,60]	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,078
ЩФ, ЕД/л	150,50 [92,50-195,60]	229,00 [113,70-318,60]	167,00 [85,00-192,00]	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,286 p ₂₋₃ =0,016
ГГТ, ЕД/л	152,000 [65,000- 456,090]	192,000 [105,000- 409,000]	113,850 [40,300-481,000]	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,046 p ₂₋₃ <0,001
ЛДГ, ЕД/л	210,00 [164,00-320,00]	284,00 [210,39-330,00]	317,00 [220,00-320,00]	p ₁₋₂ =0,057 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,113
АСТ, ЕД/л	85,8 [53,8-151,3]]	104,3 [61,2-162,7]	63,0 [42,0-152,0]	p ₁₋₂ =0,142 p ₁₋₃ =0,076 p ₂₋₃ =0,023
АЛТ, ЕД/л	32,0 [20,4-54,0]	43,4 [24,1-77,3]	31,0 [15,0-48,0]	p ₁₋₂ =0,122 p ₁₋₃ =0,079 p ₂₋₃ =0,012
Глюкоза, ммоль/л	5,90 [5,45-7,30]	6,35 [5,40-7,90]	6,10 [5,50-7,50]	p ₁₋₂ =0,224 p ₁₋₃ =0,135 p ₂₋₃ =0,762
СРБ, мг/л	20,48 [10,25-43,76]	63,12 [7,58-84,89]	43,54 [10,52-69,00]	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,088
Общий белок, г/л	67,60 [61,35-70,90]	62,70 [59,00-74,80]	60,55 [51,70-72,70]	p ₁₋₂ =0,315 p ₁₋₃ =0,279 p ₂₋₃ =0,167
Альбумин, г/л	27,70 [24,48-32,19]	27,26 [25,45-33,18]	24,80 [21,90-31,70]	p ₁₋₂ =0,581 p ₁₋₃ =0,422 p ₂₋₃ =0,485
Калий, ммоль/л	3,94 [3,43-4,26]	3,62 [3,21-3,81]	4,20 [3,60-4,70]	p ₁₋₂ =0,089 p ₁₋₃ =0,123 p ₂₋₃ =0,260
Натрий, ммоль/л	136,80 [133,71-139,85]	136,96 [131,00-140,00]	138,00 [130,00-138,00]	p ₁₋₂ =0,428 p ₁₋₃ =0,563 p ₂₋₃ =0,462

Продолжение таблицы 4.15

Хлор, ммоль/л	101,00 [97,27-105,00]	99,28 [91,52-104,00]	103,50 [93,00-109,00]	$p_{1-2}=0,256$ $p_{1-3}=0,512$ $p_{2-3}=0,361$
Мочевина, ммоль/л	4,61 [3,20-7,00]	5,20 [3,26-9,30]	4,40 [3,30-11,40]	$p_{1-2}=0,316$ $p_{1-3}=0,235$ $p_{2-3}=0,417$
Креатинин, мкмоль/л	76,30 [64,30-102,89]	71,18 [61,00-104,54]	78,00 [59,60-116,60]	$p_{1-2}=0,472$ $p_{1-3}=0,288$ $p_{2-3}=0,196$

Также обращало на себя внимание значительное увеличение уровней СРБ до 63,12 [7,58-84,89] мг/л у пациентов с вероятным ГПС и до 43,54 [10,52-69,00] мг/л у больных с подтвержденным ГПС, значения показателей были статистически значимо выше ($p<0,05$) уровня в контрольной группе.

Существенных межгрупповых различий величин остальных параметров биохимического анализа крови обследуемых пациентов отмечено не было.

Анализ показателей гемостаза показал, что значение МНО было максимальным у пациентов с вероятным ГПС - 1,67 [1,59-2,31] МЕ/мл, медиана показателя в контрольной группе составила 1,57 [1,35-1,84] МЕ/мл, в группе пациентов с подтвержденным ГПС - 1,51 [1,41-1,79] МЕ/мл (Таблица 4.16). При этом выявленные различия не достигали статистической значимости.

Величина показателя протромбинового времени составила 20,00 [17,00-27,60] с в группе 2, в контрольной группе и группе 3 значение этого параметра было статистически значимо ниже ($p<0,05$), соответственно 17,40 [15,10-20,40] и 16,70 [15,10-19,90] с.

Уровень фибриногена у пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС составил соответственно 2,57 [2,20-3,28] и 2,20 [1,70-2,78] г/л, в контрольной группе значение показателя было статистически значимо выше ($p<0,05$) и составило 4,00 [3,05-4,37] г/л.

Таблица 4.16 – Показатели гемостаза, Ме [Q25-Q75]

Показатели	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Под- твержденный ГПС) (n=11)	p*
МНО, МЕ/мл	1,57 [1,35-1,84]	1,67 [1,59-2,31]	1,51 [1,41-1,79]	p ₁₋₂ =0,743 p ₁₋₃ =0,659 p ₂₋₃ =0,612
Протромбиновое время, с	17,40 [15,10-20,40]	20,00 [17,00-27,60]	16,70 [15,10-19,90]	p₁₋₂=0,040 p ₁₋₃ =0,832 p ₂₋₃ =0,260
Фибриноген, г/л	4,00 [3,05-4,37]	2,57 [2,20-3,28]	2,20 [1,70-2,78]	p₁₋₂<0,001 p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,883

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

4.5 Исходы лечения пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС

Анализ исходов по окончании лечения пациентов в стационаре показал, что в контрольной группе наблюдалось 3 (3,9%) летальных исхода, тогда как в группе пациентов с вероятным ГПС было 7 летальных исходов (30,4%), их частота была в 8 раз больше ($p<0,05$), чем в контрольной группе (Таблица 4.17). В то же время в группе пациентов с подтвержденным ГПС летальных исходов в стационаре зафиксировано не было.

Таблица 4.17 – Исходы по окончании лечения пациентов в стационаре

Исходы	Группа 1 (Контроль) (n=77)		Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)		Группа 3 (Подтвер- жденный ГПС) (n=11)		P*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Выписка	74	96,1	16	69,6	11	100,0	p₁₋₂<0,001 p ₁₋₃ =0,506 p₂₋₃=0,041
Смерть в ста- ционаре	3	3,9	7	30,4	-	-	p₁₋₂<0,001

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

В течение 3 месяцев после выписки из стационара в контрольной группе было 66 (89,2%) выживших, тогда как среди пациентов с вероятным ГПС значение данного показателя было статистически значимо ниже ($p<0,001$) - 10 пациентов (62,5%) (Таблица 4.18). В группе пациентов с подтвержденным ГПС уровень выживаемости

был промежуточным - 54,5% (6 пациентов), величина показателя также была статистически значимо ниже соответствующего уровня в контроле ($p < 0,001$).

Таблица 4.18 – Исходы лечения пациентов через 3 мес.

Исходы	Группа 1 (Контроль) (n=74)		Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=16)		Группа 3 (Подтвержденный ГПС) (n=11)		P*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Жив	66	89,2	10	62,5	6	54,5	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,176$
Смерть	8	10,8	6	37,5	5	45,5	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,176$
Проведена ТП	2	2,7	-	-	-	-	-

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Через полгода в контрольной группе было 60 (90,9%) выживших, тогда как среди пациентов с вероятным ГПС значение данного показателя было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) - 4 пациента (40,0%) (Таблица 4.19). В группе пациентов с подтвержденным ГПС было только 2 выживших (33,3%), величина показателя также была статистически значимо ниже соответствующих уровней в группах 1 и 2 ($p < 0,001$).

Таблица 4.19 – Исходы лечения пациентов через 6 мес.

Исходы	Группа 1 (Контроль) (n=66)		Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=10)		Группа 3 (Подтвержденный ГПС) (n=6)		P*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Жив	60	90,9	4	40,0	2	33,3	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,176$
Смерть	6	9,1	6	60,0	4	66,7	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,176$
Проведена ТП	2	3,0	-	-	-	-	-

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Анализ причин летального исхода показал, что у абсолютного большинства пациентов в качестве таковой выступало нарастание печеночной недостаточности: у 17 (89,5%) и 8 (88,9%) пациентов соответственно в группах с вероятным и подтвержденным ГПС (Таблица 4.20).

Нарастание дыхательной недостаточности было причиной летального исхода в 2 случаях (10,5%) в группе пациентов с вероятным ГПС и в одном случае (11,1%) в группе пациентов с подтвержденным ГПС.

Таблица 4.20 – Причины летального исхода

Причины летального исхода	Группа 1 (Контроль) (n=17)		Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=16)		Группа 3 (Подтвержденный ГПС) (n=5)		Р*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Нарастание печеночной недостаточности	14	82,4	17	89,5	8	88,9	p ₁₋₂ =0,825 p ₁₋₃ =0,528 p ₂₋₃ =0,813
Нарастание дыхательной недостаточности	3	17,6	2	10,5	1	11,1	

Примечание: * - р-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Частота переводов пациентов в ОРИТ в период госпитализации составила в группе 1 - 10,4% (8 случаев), в третьей группе существенно не отличалась - 9,1% (1 случай), в группе 2 была максимальной - 21,7% (9 случаев), при этом выявленные различия не достигали статистической значимости относительно групп 1 и 2 (p₁₋₂=0,156, p₁₋₃=0,805, p₂₋₃=0,365).

Частота повторных госпитализаций составила 40 случаев (52,0%) в группе 1, во второй группе - 14 случаев (60,8%). В то же время все пациенты с подтвержденным ГПС были госпитализированы повторно, значение показателя (100%) было статистически значимо выше (p<0,05) по сравнению с группами 1 и 2 (соответственно p₁₋₃=0,003 и p₂₋₃=0,016).

Анализ причин повторной госпитализации показал, что все пациенты с подтвержденным ГПС были госпитализированы повторно из-за нарастания печеночной недостаточности, в группах 1 и 2 было соответственно 30 (75,0%) и 13 (92,9%) паци-

ентов (Таблица 4.21). В третьей группе все пациенты были госпитализированы вследствие нарастания печеночной недостаточности.

В контрольной группе 10 пациентов (25,0%) были повторно госпитализированы по причине нарастания дыхательной недостаточности.

Таблица 4.21 – Причины повторных госпитализаций пациентов

Повторные госпитализации, причины	Группа 1 (Контроль) (n=40)		Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=14)		Группа 3 (Подтвержденный ГПС) (n=11)		Р*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Печеночная недостаточность	30	75,0	13	92,9	11	100,0	$p_{1-2} = 0,154$ $p_{1-3} = 0,065$ $p_{2-3} = 0,366$
Дыхательная недостаточность	10	25,0	1	7,1	-	-	$p_{1-2} = 0,849$

Примечание: * - р-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ЧАСТОТЫ ДИАГНОСТИКИ И ИСХОДОВ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМА С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

5.1 Результаты корреляционного анализа

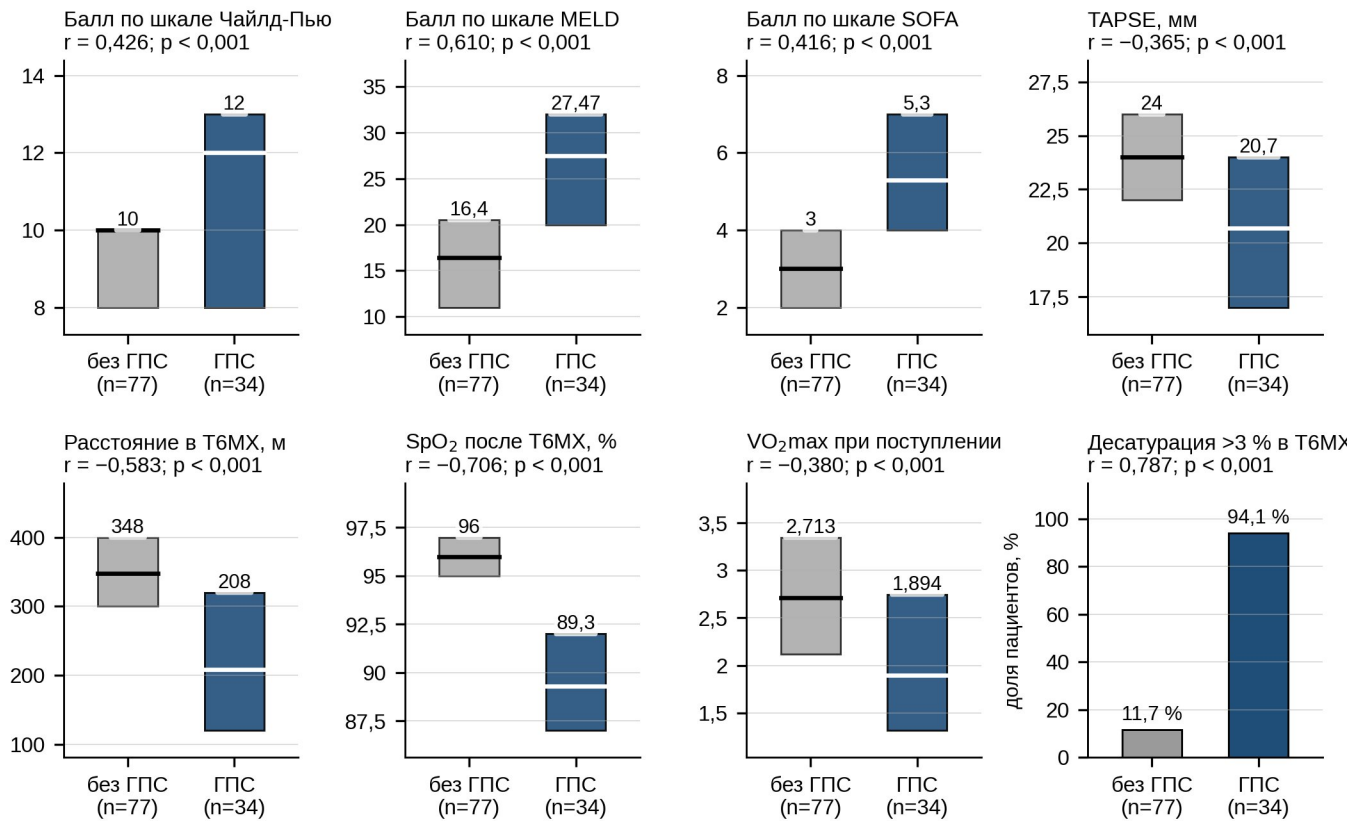
Анализ взаимосвязей наличия признаков ГПС и характеристик обследуемых пациентов во всей выборке (n=111) позволил установить ряд статистически значимых корреляций умеренной силы, в отдельных случаях сильных ассоциаций, представленных в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Результаты поиска взаимосвязей между наличием и выраженностью признаков ГПС и характеристиками (клиническими, инструментальными и лабораторными) пациентов (n=77), включенных в исследование

Параметр	Наличие ГПС		Степень тяжести ГПС	
	R	p	R	p
Уровень оценки по шкале Чайлд-Пью	0,426	<0,001	0,431	<0,001
Уровень оценки по шкале MELD	0,610	<0,001	0,627	<0,001
Уровень оценки по шкале SOFA	0,416	<0,001	0,422	<0,001
Концентрация фибриногена	-0,442	<0,001	-0,451	<0,001
Показатель ЭхоКГ Е/А	-0,693	<0,001	-0,695	<0,001
Показатель TAPSE, мм	-0,365	<0,001	-0,342	<0,001
ЖЕЛ, % от должного	-0,461	<0,001	-0,452	<0,001
Тест 6МХ SpO ₂ до теста	-0,493	<0,001	-0,499	<0,001
Тест 6МХ SpO ₂ после теста	-0,706	<0,001	-0,698	<0,001
Тест 6МХ расстояние, пройденное за 6 минут	-0,583	<0,001	-0,578	<0,001
Тест 6МХ положительный (снижение >3%)	0,787	<0,001	0,779	<0,001
Тест 6МХ положительный (досрочное завершение или снижение сатурации)	0,666	<0,001	0,661	<0,001
VO ₂ max при поступлении	-0,380	<0,001	-0,388	<0,001
VO ₂ max при выписке	-0,410	<0,001	-0,410	<0,001
Наличие легочных осложнений	0,489	<0,001	0,483	<0,001
Летальный исход в течение 6 мес.	0,423	<0,001	0,427	<0,001
Печеночные причины летального исхода	0,423	<0,001	0,428	<0,001

Примечание: * - p-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Так, наличие ГПС было статистически значимо положительно ассоциировано с уровнем оценки по шкале Чайлд-Пью.



Прямоугольник — межквартильный размах [Q25–Q75], линия и число — медиана; r и p — корреляция показателя с наличием ГПС (таблица 5.1)

Рисунок 5.1 – Показатели тяжести цирроза печени, систолической функции правого желудочка и переносимости физической нагрузки у пациентов без ГПС и с ГПС

Установлено наличие прямых корреляций умеренной силы с уровнем оценки состояния пациента по шкалам MELD и SOFA. Из лабораторных показателей была отмечена отрицательная корреляция умеренной силы концентрации уровня фибриногена. Параметр TAPSE характеризовался наличием обратной умеренно выраженной корреляции с частотой выявления признаков ГПС. Выявлены обратные корреляции умеренной силы с наличием ГПС показателей ФВД, в частности ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1. Для показателя расстояния, пройденного в тесте 6-минутной ходьбы, выявлена обратная корреляция умеренной силы с наличием признаков ГПС. Показатель теста «снижение >3%» был статистически значимо положительно ассоциирован с выявлением у пациентов признаков ГПС. Для параметра VO₂ max при поступлении была отмечена обратная статистически значимая связь умеренной силы с выявлением у пациентов признаков ГПС (Рисунок 5.1).

Следует отметить, что корреляционный анализ показал, что для степени тяжести ГПС у обследованных пациентов были характерны сходные с вышеприведенными уровнями диапазоны и направленность корреляционных связей.

Анализ взаимосвязей между частотой летального исхода у пациентов с ГПС в период стационарного лечения и характеристиками этих больных показал, что наличие признаков ГПС было положительно статистически значимо связано с частотой летального исхода (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Результаты поиска взаимосвязей между частотой летальных исходов (в период стационарного лечения, в течение 6 месяцев наблюдения), повторной госпитализацией после выписки и характеристиками (клиническими, инструментальными и лабораторными) пациентов с ГПС (n=34), включенных в исследование

Параметр	Летальный исход в стационаре		Летальный исход до 6 месяцев		Повторная госпитализация после выписки	
	R	p	R	p	R	p
Снижение ИМТ	-0,274	0,116	-0,318	0,067	0,350	0,043
Наличие ГПС	0,342	0,048	0,137	0,440	0,314	0,071
Уровень активности ЩФ	0,382	0,026	-0,182	0,303	0,431	0,011
Уровень активности ГГТ	0,413	0,017	0,166	0,356	0,431	0,012
Уровень активности АСТ	0,285	0,102	0,361	0,036	-0,061	0,135
Величина МНО	0,278	0,111	0,339	0,050	0,354	0,040
Величина протромбинового времени	0,304	0,080	0,336	0,052	0,428	0,012
Количество лейкоцитов	0,389	0,023	0,043	0,808	0,339	0,050
КСР	-0,513	0,002	-0,436	0,010	0,319	0,066
ИОЛП	-0,533	0,001	-0,277	0,118	0,285	0,108
Е/е'	-0,409	0,018	-0,255	0,153	0,074	0,682
TAPSE	-0,447	0,009	-0,033	0,856	0,181	0,313
TR Vmax	-0,151	0,492	-0,439	0,036	-0,090	0,682
СДЛА	0,130	0,463	-0,275	0,115	-0,347	0,044
ПЖАС (TAPSE/СДЛА)	-0,356	0,039	0,315	0,070	0,410	0,016
НПВ диаметр	0,364	0,034	0,453	0,007	0,494	0,003
НПВ коллабирование на вдохе	0,540	<0,001	0,136	0,445	0,588	<0,001
ЖЕЛ, % от должного	-0,417	0,016	0,052	0,773	0,343	0,051
Тест 6МХ SpO ₂ до теста	-0,514	0,002	-0,168	0,341	-0,522	0,002
Тест 6МХ SpO ₂ после теста	-0,582	<0,001	-0,166	0,349	-0,408	0,017
Тест 6МХ расстояние, пройденное за 6 минут	-0,612	<0,001	-0,326	0,060	-0,530	0,001

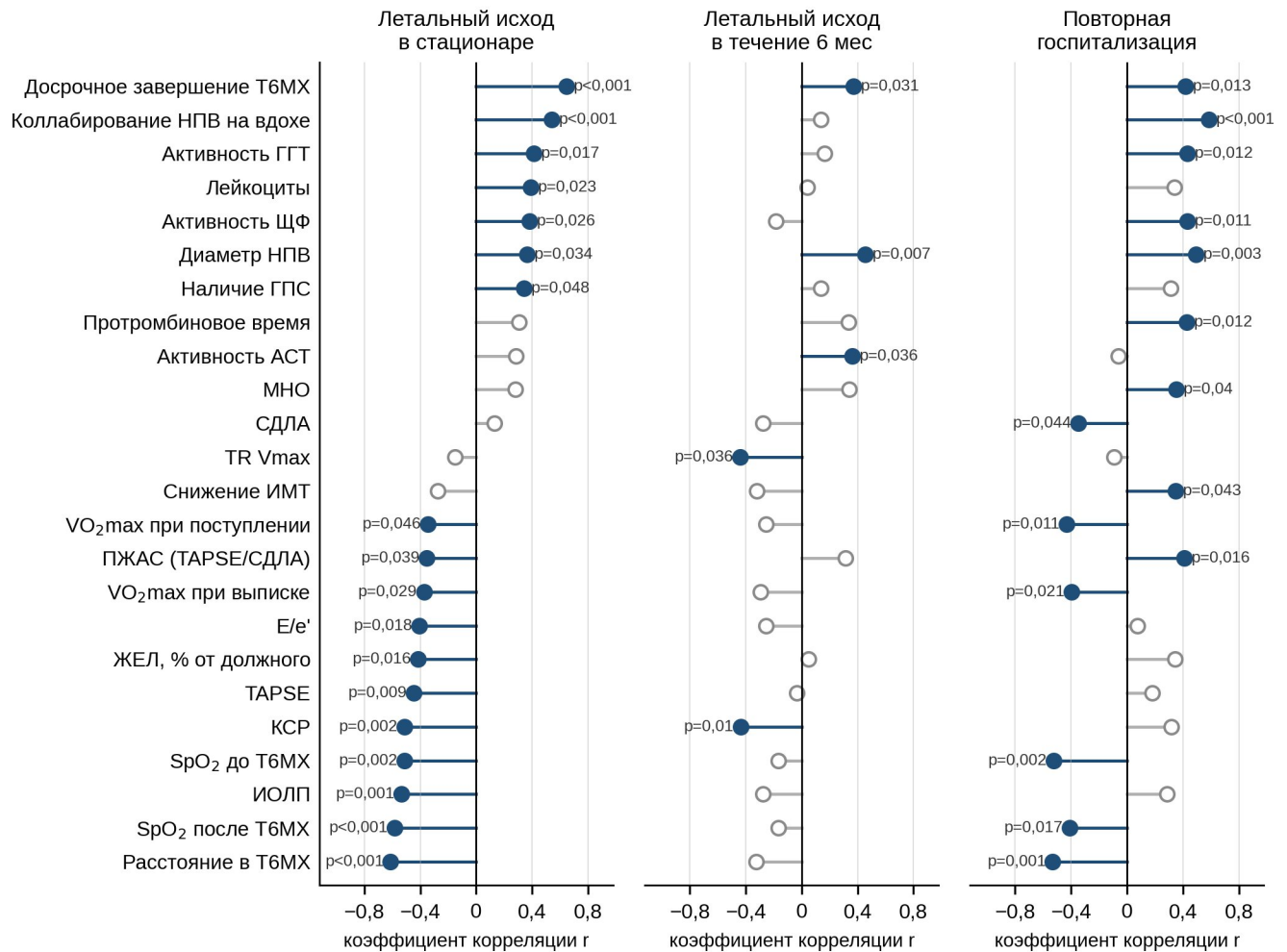
Тест 6МХ досрочное завершение	0,647	<0,001	0,370	0,031	0,420	0,013
VO ₂ max при поступлении	-0,345	0,046	-0,256	0,144	-0,431	0,011
VO ₂ max при выписке	-0,374	0,029	-0,293	0,093	-0,396	0,021

При оценке лабораторных показателей были выявлены положительные корреляции умеренной силы частоты летального исхода пациентов с ГПС в период лечения в стационаре для уровней таких лабораторных показателей, как активность ферментов ЩФ и ГГТ, количество лейкоцитов.

Отмечены также обратные ассоциации умеренной силы показателей ЭхоКГ: КСР, ИОЛП, E/e', TAPSE, тогда как показатели НПВ диаметр и НПВ коллабирование на вдохе были положительно статистически значимо связаны с частотой летального исхода.

В то же время характеристики ФВД и теста 6-минутной ходьбы, в частности ЖЕЛ, величина SpO₂ до и после выполнения теста, расстояние, пройденное за 6 минут, были отрицательно статистически значимо умеренно связаны с летальным исходом.

В частности, установлены обратные связи умеренной силы частоты летального исхода в стационаре с уровнями показателя SpO₂ до выполнения теста 6 МХ, а также после выполнения теста.



Закрашенные маркеры — $p < 0,05$, полые — статистически незначимые связи (таблица 5.2).
Строки упорядочены по силе связи с госпитальной летальностью.

Рисунок 5.2 – Взаимосвязи клинико-инструментальных показателей с летальным исходом в стационаре, в течение 6 месяцев после выписки и с повторной госпитализацией (по данным таблицы 5.2)

Установлено наличие отрицательной корреляции частоты летального исхода в стационаре с расстоянием, пройденным за 6 минут, в тесте 6МХ. Досрочное завершение теста 6-минутной ходьбы было положительно достоверно связано с частотой летального исхода в период стационарного лечения. Корреляционный анализ показал также наличие отрицательных ассоциаций умеренной силы с показателями VO₂max как при поступлении, так и при выписке (Рисунок 5.2).

Летальный исход на сроке до 6 месяцев был положительно статистически значимо ассоциирован с величиной МНО. Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых положительных связей таких лабораторных параметров, как уровень активности АСТ и величина МНО с частотой летального исхода в течение 6 месяцев наблюдения. Установлено наличие отрицательных связей с этим показателем

для параметров КСР и TR Vmax, в то же время НПВ диаметр был статистически значимо положительно связан с летальным исходом до полугода после стационарного лечения, аналогичная ассоциация была получена для досрочного завершения теста 6-минутной ходьбы.

Установлены положительные корреляции частоты летального исхода в течение 6 мес. после выписки пациентов из стационара с наличием признаков ГПС, аналогичная корреляция была выявлена для определения печеночных причин летального исхода у этих больных.

Анализ взаимосвязей между частотой повторной госпитализации после выписки пациентов с ГПС и характеристиками этих больных показал наличие положительных статистически значимых связей этих параметров со снижением ИМТ. Поиск взаимосвязей с лабораторными показателями выявил наличие положительных статистически значимых корреляций частоты повторных госпитализаций с количеством лейкоцитов, показателями гемостаза (величина МНО и протромбинового времени) и уровнями активности ЩФ и ГГТ.

Выявлена отрицательная достоверная корреляция показателя СДЛА, наряду с этим положительная связь показателя ПЖАС (TAPSE/СДЛА), отмечены также прямые ассоциации умеренной силы показателей НПВ диаметр и НПВ коллабирование на вдохе.

Отмечены отрицательные корреляции умеренной силы показателей теста 6-минутной ходьбы SpO_2 до и после проведения теста, расстояние, пройденное за 6 минут, а также положительная взаимосвязь показателя досрочного завершения теста с частотой повторной госпитализации пациентов с ГПС. Установлены отрицательные взаимосвязи умеренной силы показателя VO_2 max пациентов с ГПС при поступлении и при выписке.

5.2 Результаты многофакторного регрессионного анализа

Многофакторный анализ показал, что значимыми факторами риска развития ГПС являются: уровень оценки по шкале Чайлд-Пью более 12 баллов (ОШ=4,23; ДИ 1,55-6,24; $p=0,005$), уровень оценки по шкале SOFA более 5 баллов (ОШ=3,85; ДИ

1,19-7,27; $p=0,024$), показатель ЭхоКГ E/A менее 1,5 (ОШ=4,13; ДИ 1,50-7,24; $p=0,034$), значения показателя теста 6МХ SpO₂ после окончания теста ниже 90% (ОШ=1,17; ДИ 1,03-7,22; $p=0,013$), расстояние, пройденное за 6 минут (ОШ=3,42; ДИ 1,17-6,23; $p<0,001$), снижение более чем на 3% показателя теста (ОШ=2,53; ДИ 1,20-4,21; $p=0,004$), величина показателя VO₂ max ниже 1,8 мл/кг/мин при поступлении пациента в стационар (ОШ=3,28; ДИ 1,06-5,12; $p=0,005$) и при выписке (ОШ=2,13; ДИ 1,04-5,21; $p=0,021$) (Рисунок 5.3).

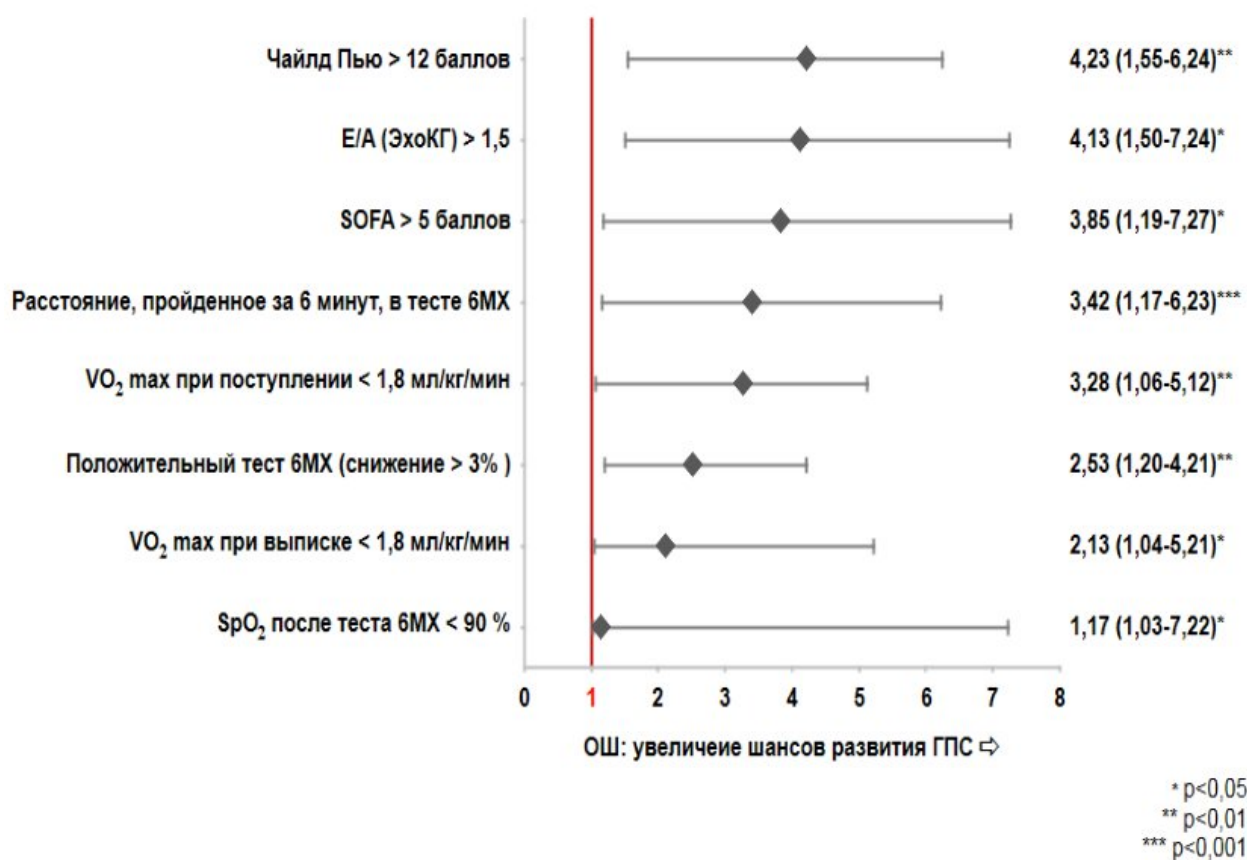


Рисунок 5.3 – Факторы риска развития ГПС (результаты многофакторного регрессионного анализа)

Поиск факторов риска летального исхода у пациентов с ГПС позволил установить, что к значимым факторам следует отнести: уровень активности ЩФ > 200 Ед/л (ОШ=3,39; ДИ 1,01-6,48; $p=0,026$), уровень активности ГГТ > 180 Ед/л (ОШ=3,48; ДИ 1,79-6,25; $p=0,036$), уровень активности АСТ > 90 Ед/л (ОШ=3,30; ДИ 1,05-3,48; $p=0,040$), МНО > 1,5 (ОШ=3,22; ДИ 1,09-5,59; $p=0,044$), протромбиновое время > 20 с (ОШ=2,88; ДИ 1,45-6,14; $p=0,003$), количество лейкоцитов > 10 х 10⁹/л (ОШ=2,80; ДИ 1,23-5,33; $p=0,029$), значения показателей КСР > 6 см (ОШ=2,47; ДИ 1,17-7,62;

$p=0,045$), ИОЛП > 30 мл/м² (ОШ=2,45; ДИ 1,87-9,94; $p=0,039$), НПВ диаметр > 20 мм (ОШ=4,28; ДИ 1,42-7,52; $p=0,015$), досрочное завершение теста 6МХ (ОШ=2,92; 1,7-3,28; $p=0,042$), значение VO_2 max при поступлении $< 1,8$ мл/кг/мин (ОШ=1,78; ДИ 1,09-6,01; $p=0,046$) (Рисунок 5.4).

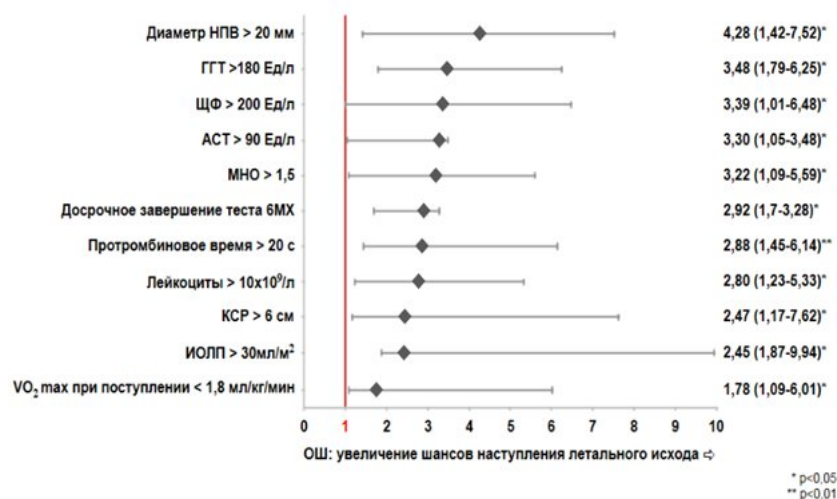


Рисунок 5.4 – Факторы риска летального исхода у пациентов с ГПС (результаты многофакторного регрессионного анализа)

На основании полученных данных были построены регрессионные модели прогнозирования риска ГПС и риска летального исхода у пациентов с ГПС. Регрессионная модель расчета риска ГПС имела вид:

$$Y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_3 + b_4 \cdot X_4 ,$$

где $Y = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) X_i$ - факторы риска (независимые признаки), а именно:

X_1 - значение показателя ЭхоКГ Е/А

X_2 - значение SpO_2 после выполнения Т6МХ

X_3 - количество баллов по шкале Чайлд-Пью

X_4 - расстояние, пройденное за 6 минут в Т6МХ

С учетом количества наблюдений для отбора наиболее значимых независимых факторов был применен метод прямой пошаговой регрессии (forward stepwise), результаты представлены в Таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Параметры модели риска ГПС

Фактор	Коэффициент	Значение коэффициента	p
	b_0	4,370	<0,001
Значение показателя ЭхоКГ E/A	b_1	-0,547	<0,001
Тест 6МХ SpO ₂ после теста	b_3	-0,040	<0,001
Баллы по шкале Чайлд-Пью	b_4	0,030	0,030
Тест 6МХ расстояние, пройденное за 6 минут	b_5	-0,001	0,029

Итоговая модель логистической регрессии имела вид:

$$Y = 4,37 - 0,547 \cdot X_1 - 0,04 \cdot X_2 + 0,03 \cdot X_3 - 0,001 \cdot X_4$$

Полученная модель характеризовалась коэффициентом детерминации $R^2 = 0,721$.

Расчет вероятности развития ГПС может быть выполнен по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}$$

Регрессионная модель прогнозирования летального исхода у пациентов с ГПС имела вид:

$$Y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_3,$$

где $Y = \ln\left(\frac{P}{1-P}\right)$ X_i - факторы риска (независимые признаки), а именно:

X_1 - диаметр НПВ по данным ЭхоКГ, см,

X_2 - уровень правожелудочково-артериального сопряжения (ПЖАС), оцененный по отношению TAPSE(мм)/СДЛА(мм рт. ст.),

X_3 - КСР, см

С учетом количества наблюдений для отбора наиболее значимых независимых факторов был применен метод прямой пошаговой регрессии (forward stepwise), результаты приведены в Таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Параметры регрессионного анализа

Фактор	Коэффициент	Значение коэффициента	p
	b_0	0,063	0,929
Диаметр НПВ по ЭхоКГ, см	b_1	0,550	0,027
ПЖАС (TAPSE/СДЛА)	b_2	0,432	0,045

Фактор	Коэффициент	Значение коэффициента	p
КСР, см	b_3	-0,271	0,023

Итоговая модель логистической регрессии имела вид:

$$Y = 0,063 + 0,55 \cdot X_1 + 0,432 \cdot X_2 - 0,271 \cdot X_3.$$

Полученная модель характеризовалась коэффициентом детерминации

$$R^2 = 0,738.$$

Расчет вероятности наступления летального исхода у пациентов с ГПС может быть выполнен по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}$$

Разработанный алгоритм расчета был использован в конкретных клинических ситуациях для оценки вероятности наступления летального исхода у пациентов с ГПС.

Клинический пример 1.

Пациент М., 38 лет. Госпитализирован 12.04.2023 г. с диагнозом цирроз печени токсического генеза с признаками декомпенсации цирроза печени.

Пациент не отрицает злоупотребление алкоголем.

Тяжесть течения цирроза печени оценена по шкале Чайлд-Пью - класс С (13 баллов), по шкале MELD – 25 баллов.

Выявлены признаки ГПС (наличие ортодеоксии, платипноэ, уровень PaO_2 по КЩС = 64,3 мм рт. ст.).

ГПС был подтвержден выявлением артериовенозных шунтов по данным скитиграфии легких.

Данные лабораторных исследований при поступлении.

Общий анализ крови: гемоглобин 98 г/л, лейкоциты $8,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты 264×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 454 мкмоль/л, АЛТ 48 Ед/л, АСТ 161 Ед/л, креатинин 92,0 мкмоль/л, мочевины 3,1 ммоль/л, калий 3,7 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, альбумин 29,9 г/л.

Коагулограмма: МНО 1,69 нмоль/мл, протромбиновое время 18,7 с.

По данным ЭХО-КГ размер НПВ 2,0 см, TAPSE 20 мм, СДЛА 20 мм рт. ст., ПЖАС (TAPSE/СДЛА) 1,0, КСР 2,8 см.

С использованием предложенной формулы было рассчитано значение Y (линейная комбинация переменных), которое составило 0,836.

Затем была рассчитана P (вероятность события), которая составила 0,698, таким образом вероятность наступления летального исхода у пациента составила примерно 70%.

По данным катамнеза: пациент умер в ноябре 2023 г. (в течение 6 месяцев после выписки из стационара).

Клинический пример 2.

Пациент Б., 70 лет

Госпитализирован 20.04.2023 г. с установленным ранее диагнозом цирроз печени токсического генеза с признаками декомпенсации цирроза печени.

Злоупотребление алкоголем не отрицает.

Тяжесть течения цирроза печени оценена по шкале Чайлд-Пью - класс С (12 баллов), а также по шкале MELD – 30 баллов.

Выявлены признаки ГПС (наличие ортодеоксии, платипноэ, уровень PaO_2 по КЩС = 72,0 мм рт.ст.).

ГПС подтвержден выявлением артериовенозных шунтов по данным сцинтиграфии легких.

Данные лабораторных исследований при поступлении.

Общий анализ крови: гемоглобин 85 г/л, лейкоциты $3,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты 95×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 83 мкмоль/л, АЛТ 31 Ед/л, АСТ 64 Ед/л, креатинин 123,6 мкмоль/л, мочевины 11,4 ммоль/л, калий 4,7 ммоль/л, натрий 137 ммоль/л, альбумин 22,8 г/л.

Коагулограмма: МНО 1,79 нмоль/мл, протромбиновое время 19,9 с.

По данным ЭХО-КГ размер НПВ 1,6 см, TAPSE 17 мм, СДЛА 27 мм рт. ст., ПЖАС (TAPSE/СДЛА) 0,6, КСР 3,6 см.

По предложенной формуле был рассчитан параметр Y (линейная комбинация переменных), значение которого составило 0,239.

Величина P (вероятности события) составила 0,563, таким образом вероятность наступления летального исхода у этого пациента составила 56%.

По данным катамнеза на момент сбора информации (январь 2025 г.) пациент был жив.

Вышеприведенные данные подтверждают возможность расчета вероятности летального исхода у пациентов с циррозом печени и наличием ГПС с использованием предложенного в работе подхода.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

По современным представлениям гепатопульмональный синдром характеризуется дефектом артериальной оксигенации, вызванным расширением легочных сосудов на фоне хронического заболевания печени [189, 205]. Это патологическое состояние диагностируется на основании положительных результатов эхокардиографии и данных об увеличении дифференциального давления кислорода более чем на 15 мм рт. ст., что сопровождается одышкой у пациентов с циррозом печени [208]. Специфические симптомы ГПС отсутствуют, точный патогенетический механизм его возникновения до конца не изучен. Известно, что прогноз у этих пациентов обычно неблагоприятный [147, 207, 182].

Следует отметить, что большинство данных о распространенности ГПС основаны на информации из листов ожидания для трансплантации печени [181]. Лонгитудинальные данные о ГПС и факторах риска, связанных с этим синдромом, являются на сегодняшний день недостаточными.

После того, как альвеолярно-артериальный градиент был идентифицирован как идеальный чувствительный индикатор наличия ГПС, произошло значительное увеличение частоты выявления этого состояния, поскольку стал проводиться скрининг бессимптомных пациентов. В ретроспективном анализе, проведенном Dahiya D.S. et al. (2021) с использованием общенациональной стационарной выборки, было отмечено, что госпитализации по поводу ГПС значительно увеличились в течение 6 лет с 2012 до 2018 гг.

В связи с вышеизложенным **целью исследования** явилась оптимизация подходов к раннему выявлению гепатопульмонального синдрома у пациентов с разными стадиями и вариантами цирроза печени.

Первый этап исследования включал сравнительный анализ клинических, инструментальных и лабораторных показателей 111 пациентов с наличием и отсутствием признаков ГПС.

По результатам нашего исследования ГПС был заподозрен у 34 больных циррозом печени, мы назвали его вероятный ГПС (вГПС). Процент пациентов с вГПС составил 31% от всех госпитализированных пациентов с циррозом печени. Синдром

обнаруживался исключительно при субкомпенсированной или декомпенсированной стадии цирроза печени.

Эти данные согласуются с результатами опубликованных работ, где ГПС, верифицированный при помощи контрастной ЭХО КГ, был выявлен у 10-32% больных с декомпенсированным циррозом печени [44, 191, 70].

По данным современной литературы, гепатопульмональный синдром может быть диагностирован при увеличении альвеолярно-артериального кислородного градиента более чем на 15 мм рт. ст. (у пациентов старше 64 лет более чем на 20 мм рт. ст.), с наличием гипоксемии или без нее, обусловленном расширением внутрилегочных сосудов у больных с хроническим заболеванием печени. При этом для практических целей предлагается использовать критерий тяжести ГПС, который имеет клиническое значение, а именно снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) менее 70 мм рт. ст. в покое.

Учитывая диагностическую значимость некоторых критериев ГПС, которая подтверждена мировыми исследованиями, мы использовали модифицированные критерии диагностики вероятного ГПС, включающие наличие ортодеоксии, платипноэ, а также результаты таких показателей, как PaO_2 и AaO_2 . Учитывая ограничение применения контрастной ЭХО-КГ, для диагностики ГПС мы сочетали вышеуказанные критерии с результатами перфузионной сцинтиграфии легких с меченым технецием макроагрегированным альбумином и исследованием диффузионной способности легких. Следует подчеркнуть, что использование перфузионной сцинтиграфии легких с меченым технецием макроагрегированным альбумином является менее стандартизованным способом выявления внутрилегочной вазодилатации по сравнению с использованием контрастной ЭХО-КГ [38]. Поэтому в нашем исследовании мы проводили ЭХО-КГ без контрастирования для исключения серьезных сердечно-сосудистых патологий, включая внутрисердечное шунтирование, нарушение локальной сократимости левого желудочка, значимое расширение камер сердца. При скрининге проведены обследования, позволяющие исключить из исследования пациентов с заболеваниями легких и сердечно-сосудистой системы.

В качестве скринингового метода мы использовали 6-минутный тест с ходьбой, который использовался, как по общепринятой методике, так и при записи падения сатурации кислорода в течение всего теста. Вторым критерием, позволяющим заподозрить у пациента с ЦП развитие ГПС явилось определение $\text{VO}_2 \text{ max}$.

Группы пациентов статистически значимо не различались по половозрастному составу и по характеристикам сопутствующей патологии. Анализ этиологических факторов заболеваний печени у обследуемых пациентов показал, что у абсолютного большинства было определено токсическое поражение печени. Было установлено, что у пациентов с декомпенсированным циррозом печени наличие признаков гепатопульмонального синдрома сопровождалось статистически значимо более высокими уровнями показателей тяжести состояния по шкале Чайлд-Пью, Maddray, MELD, SOFA, более высокой частотой выявления печеночной энцефалопатии по сравнению с уровнями соответствующих показателей у больных без признаков гепатопульмонального синдрома.

В группе больных с подтвержденным ГПС было больше всего пациентов с тяжелой степенью по данной шкале - 9 человек (81,8%), в группе больных с вероятным ГПС также было абсолютное большинство пациентов с данной степенью оценки по шкале MELD - 17 человек (73,9%). Значения данного показателя в этих группах были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе.

Анализ взаимосвязей наличия признаков ГПС и характеристик обследуемых пациентов показал, что наличие ГПС было статистически значимо положительно ассоциировано с уровнем оценки по шкале Чайлд-Пью, MELD и SOFA.

Точный механизм, посредством которого ГПС влияет на прогноз течения заболевания, не установлен. Разнообразными являются причины смертности, но при этом основные в большинстве случаев связаны с печеночными осложнениями [113]. В экспериментальных исследованиях было установлено, что кишечная эндотоксемия представляет собой важный механизм в развитии ГПС [217]. У пациентов с ГПС было продемонстрировано значительное повышение уровней таких факторов, как липополисахариды, оксид азота и эндотелин, которые связаны с бактериальной транслокацией [193].

В научной литературе представлены противоречивые сведения о связи наличия ГПС и тяжестью течения ЦП, а также прогнозом пациентов с ЦП. В некоторых исследованиях такая взаимосвязь не была установлена [42, 92]. Вместе с тем Samaga E.J. et al. (2008) показали отчетливую положительную корреляцию развития ГПС с тяжестью цирроза печени по классификации Чайлд-Пью. Сходные выводы были сделаны Raevens S. et al. в 2022 г. и другими исследователями. Их результаты подтвердили наличие связи между наличием ГПС и количеством баллов по шкалам Чайлд-Пью и MELD, а также зависимость тяжести цирроза печени и степенью выраженности ГПС [81, 159]. При этом Raevens S. et al. (2022) подчеркивают, что ГПС может быть выявлен у пациентов с низкими значениями по шкалам Чайлд-Пью и MELD, однако вероятность его выявления увеличивается соразмерно прогрессированию заболевания печени.

Анализ распределения пациентов групп 2 и 3 по тяжести ГПС показал, что у абсолютного большинства больных была умеренная степень - в 16 случаях (69,6%) в группе пациентов с вероятным ГПС и у 10 пациентов (90,9%) с подтвержденным синдромом. При этом выявленные различия не достигали статистической значимости ($p=0,170$).

В нашем исследовании у пациентов с декомпенсированным циррозом печени с наличием признаков ГПС по данным функциональных исследований отмечается статистически значимое снижение показателей функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, индекса Тиффно), теста 6-минутной ходьбы.

Некоторые исследователи в качестве дополнительного фактора, увеличивающего риск формирования ГПС у пациентов с циррозом печени, рассматривают изменение вентиляционной и диффузионной способности легких. Согласно результатам опубликованных работ, у больных с наличием ГПС, которые также страдали циррозом печени, наблюдается снижение показателей ОФВ1 и ФЖЕЛ при неизменном отношении ОФВ1/ФЖЕЛ [Martinez G.P. et al., 2001]. Данные литературы свидетельствуют, что у пациентов с ГПС при нормальной вентиляционной способности легких выявляется снижение их диффузионной способности (DL_{CO}), которое может объясняться как развитием легочного шунта, так и утолщением альвеолярно-капиллярной

мембраны на фоне эндотелиита. Эти патологические изменения связывают с активацией синтеза эндотелина, продуцирующегося холангиоцитами печени, что было подтверждено результатами экспериментальных исследований [172, 167]. В работе Zhang H.Y. et al. (2007) было показано, что пролиферирующие холангиоциты продуцируют эндотелин-1, активирующий рецептор эндотелина легочных сосудов-B, который, в свою очередь, опосредует активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) – предшественницы NO, что приводит к развитию воспалительного процесса в эндотелии сосудов.

По данным литературы выявлено, что варикозное расширение вен пищевода, а также наличие телеангиэктазий у пациентов с циррозом печени ассоциируется с более выраженными нарушениями газообмена и усиленной внутрилегочной вазодилатацией [81, 156].

Мы не выявили достоверных межгрупповых отличий по показателям частоты выявления варикозного расширения вен пищевода, портокавальных анастомозов, телеангиэктазий. У абсолютного большинства обследуемых пациентов во всех группах был диагностирован асцит.

При этом статистически значимых различий по частоте выявления различных характеристик легких по данным УЗИ выявлено не было.

Системные проявления цирроза печени (ЦП) выявляются все более часто и выходят за рамки проявления печеночной недостаточности и классических представлений об осложнениях портальной гипертензии (ПГ) [59]. К органам-мишеням, функция которых нарушается у пациентов с прогрессирующим ЦП, относятся почки, головной мозг, сердце и легкие. Почечные осложнения ЦП, а также печеночная энцефалопатия являются частыми клиническими проблемами, которые довольно часто диагностируются, осуществляется подбор терапии этих осложнений, а также они чаще изучаются гепатологами в различных странах. Патология легких обнаруживается реже и анализируется только в узкоспециализированных центрах, например, в стационарах, в которых пациенты проходят подготовку к трансплантации печени (ТП).

Результаты проведенного в нашей работе лабораторного обследования пациентов с декомпенсированным циррозом печени и ГПС показали наличие статистически

значимых сдвигов показателей общего анализа крови (уменьшение количества тромбоцитов и эозинофилов), параметров биохимического анализа крови (повышение концентраций общего и прямого билирубина, С-реактивного белка, увеличение активности ферментов - щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, снижением уровня фибриногена), снижение уровней сатурации O_2 в положении стоя, значений PaO_2 в положении лежа в группах обследуемых пациентов. Сравнение клинико-лабораторных характеристик пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС не выявило статистически значимых различий показателей общего анализа крови. При этом у пациентов с подтвержденным ГПС наблюдалась тенденция к снижению общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов в периферической крови по сравнению с уровнями этих показателей в контрольной группе и у больных с вероятным ГПС.

У пациентов с вероятным ГПС была отмечена тенденция к снижению по сравнению с другими группами показателей количества эритроцитов и уровня гемоглобина, лимфоцитов и эозинофилов, при этом повышены количества нейтрофилов и моноцитов.

Оценка данных биохимического анализа крови показала, что в обеих группах пациентов с ГПС уровни общего и прямого билирубина были статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Также были статистически значимо выше показатели активности ЩФ и ГГТ у пациентов с вероятным ГПС, обращало на себя внимание значительное увеличение уровней СРБ у пациентов с вероятным и подтвержденным ГПС, значения показателей были статистически значимо выше уровня в контрольной группе. Выявлены отрицательные корреляции умеренной силы между концентрацией фибриногена и наличием ГПС. Существенных межгрупповых различий величин остальных параметров биохимического анализа крови обследуемых пациентов отмечено не было.

В ходе анализа литературы мы встретили только одно исследование, которое было посвящено изучению влияния уровня билирубина и желчных кислот на частоту выявления ГПС. В этом исследовании выявлено, что у пациентов с ГПС от-

мечалось повышение уровня общего билирубина, а также щелочной фосфатазы [95]. Других подобных исследований в ходе поиска литературы найдено не было.

Обращали на себя внимание результаты оценки уровней сатурации: было выявлено, что при поступлении и при выписке пациентов с ГПС на лечение уровни сатурации O_2 в положении стоя были статистически значимо меньше ($p < 0,05$) относительно соответствующих величин в контрольной группе. По данным литературы, у пациентов с ГПС отмечается такой феномен, как ортодеоксия — это уменьшение SpO_2 более чем на 5% при вертикализации пациента [82].

Анализ результатов теста 6-минутной ходьбы показал, что у абсолютного большинства пациентов с ГПС - в 32 (94,1%) случаях наблюдалось снижение сатурации, в то время как в контрольной группе значение этого показателя было статистически значимо ниже ($p < 0,05$) – снижение сатурации было выявлено у 9 (11,7%) больных. Досрочное завершение теста было зарегистрировано в 6 (7,8%) случаях в первой группе и значительно чаще ($p < 0,05$) - у 13 (38,3%) пациентов с ГПС. Положительным Т6МХ мы считали при досрочном завершении теста (пациенты не могли пройти все 6 минут, в основном, из-за нарастания одышки), а также при снижении уровня сатурации более чем на 3%. Положительный тест был зафиксирован лишь у 12 пациентов (15,6%) контрольной группы, тогда как в группе больных с ГПС - статистически значимо чаще ($p < 0,05$) - у 29 (85,3%).

Анализ результатов повторного теста 6-минутной ходьбы показал аналогичные соотношения показателей, как и при предыдущем тестировании.

Изучение динамики показателей сатурации при проведении теста 6-минутной ходьбы показало, что значение SpO_2 до проведения теста в контрольной группе составило 97 [96-98], в то время как в группах с ГПС было статистически значимо ниже ($p < 0,05$) - на уровне 94 [92-96] в группе 2 и 96 [95-97] в группе 3. Аналогичным было соотношение значений Т6МХ1 SpO_2 после теста, Т6МХ1 расстояние, пройденное за 6 минут, Т6МХ2 SpO_2 до проведения теста, Т6МХ2 SpO_2 после выполнения теста, Т6МХ2 расстояние, пройденное за 6 минут, VO_2 max при поступлении пациентов на лечение, VO_2 max при выписке. Значение показателя а/а градиент в контрольной группе составило 10,8 [8,0-13,2], тогда как у пациентов с вероятным ГПС и подтвержден-

ным ГПС величины этих показателей составили соответственно 36,8 [28,7-46,7] и 30,1 [27,2-32,2] и были статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с первой группой.

Выявлены обратные корреляции умеренной силы с наличием ГПС и таких показателей ФВД, как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, а также параметров теста 6-минутной ходьбы. При этом показатели теста «снижение $>3\%$ » и «досрочное завершение теста или снижение сатурации» были положительно ассоциированы с выявлением у пациентов признаков ГПС.

Параметры VO_2 max при поступлении и при выписке пациентов характеризовались отрицательной связью умеренной силы с наличием ГПС, в то же время выявление легочных осложнений было умеренно положительно ассоциировано с диагностикой ГПС.

Учитывая данные литературы, выявлено, что у пациентов с циррозом печени и наличием ГПС наблюдается снижение толерантности к физической нагрузке, ухудшение функционального состояния дыхательных мышц по сравнению с больными циррозом печени без ГПС. По данным Parikh H. et al. (2021), лишь 38% кандидатов на трансплантацию печени имели нормальные показатели пикового потребления кислорода, при этом пациенты со значениями менее 60% от ожидаемых демонстрировали более высокую летальность по сравнению с больными, у которых данный показатель составлял $\geq 60\%$ от прогнозируемого [145]. Marroni C.A. et al. (2018) установили, что у больных алкогольным циррозом печени со сниженным пиковым потреблением кислорода трехлетняя смертность достигала 60%. Тест шестиминутной ходьбы (6MWT) может применяться для оценки функционального состояния легких. Корреляция между результатами 6MWT и пиковым потреблением кислорода хорошо освещена в литературе [127,135,173]. Результаты нашего исследования согласуются с данными других авторов. Так, Singhai A. et al. (2022) предложили использовать тест с 6-минутной ходьбой в качестве скринингового метода для выявления риска развития ГПС у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Выявлено, что Т6МХ представляет собой полезный инструмент скрининга и выявления пациентов с ГПС с чувствительностью и специфичностью 95,24% и 92,41% соответственно [186].

В нашей работе установлено, что для пациентов с гепатопульмональным синдромом характерна более высокая частота летального исхода в течение стационарного лечения и в последующие полгода. В абсолютном большинстве случаев (95,2-96,0%) причиной летального исхода было прогрессирование нарушения функции печени. Частота повторных госпитализаций и переводов пациентов с ГПС в отделение реанимации и интенсивной терапии в период госпитализации была выше относительно группы больных без признаков ГПС.

Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что наличие ГПС ухудшает прогноз пациентов с ЦП, у которых выявлена печеночная недостаточность. Установлено, что наличие ГПС у пациентов данной группы является независимым предиктором увеличения смертности [69, 213].

В одноцентровом проспективном исследовании, которое включало 789 пациентов-кандидатов на трансплантацию печени, было показано, что пациенты с ГПС дольше находились в стационаре, они проводили большее время в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также отмечался значительный рост стоимости стационарного лечения данной группы пациентов по сравнению с пациентами без данного синдрома [57].

При множественном сравнении по критерию Крускала-Уоллиса выявлено, что большее значение портальной вены, а также наличие спленомегалии статистически значимо ($p < 0,05$) выявлялось у пациентов с наличием ГПС, причем наибольший средний размер портальной вены выявлен у пациентов с подтвержденным ГПС ($p = 0,045$), а спленомегалия выявлялась чаще у пациентов с вероятным ГПС ($p = 0,037$). Данные изменения выявляются при наличии портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени.

По данным литературы, ГПС чаще всего развивается у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией, но признаки этой патологии могут наблюдаться и у пациентов с острыми или хроническими воспалительными заболеваниями печени, синдромом Бадда-Киари и рядом сосудистых аномалий, характеризующихся изменением гепатопульмонального кровотока, например, при наличии кавопульмональных шунтов или мальформации Абернети [113, 176].

Анализ данных ЭхоКГ показал, что значение КДР в группе пациентов с подтвержденным ГПС было статистически значимо выше ($p < 0,05$) относительно соответствующих уровней в группах 1 и 2. Также в третьей группе отмечена максимальная величина КСР, которая составила 3,5 [3,3-3,6] см и достоверно ($p < 0,05$) превышала уровни показателя в группах 1 и 2, составившие соответственно 3,0 [2,5-3,4] и 2,8 [2,2-3,5] см. Такие показатели ЭхоКГ, как E/A и TAPSE, характеризовались обратной умеренно выраженной корреляцией с частотой выявления признаков ГПС.

Выявленные отрицательные достоверные корреляции показателя СДЛА и обратные ассоциации умеренной силы показателей диаметра НПВ, а также коллабирования НПВ на вдохе свидетельствуют о том, что большинство пациентов, отобранных нами в исследование, не имели легочной артериальной гипертензии, которая также могла обуславливать развитие дыхательной недостаточности. С другой стороны, положительная связь показателя ПЖАС (TAPSE/СДЛА) говорила о наличии дисфункции ПЖ, которая у обследованных пациентов не вносила значимый вклад в развитие у них дыхательной недостаточности, но являлась предиктором развития ГПС.

Исследование Forde K.A. et al. (2019) продемонстрировало, что увеличение LAV чаще было выявлено у пациентов с наличием ГПС. Кроме того, было установлено, что повышение скорости системного кровотока, определяемой по параметрам кровотока через митральный клапан, может служить косвенным признаком ГПС [150]. Помимо этого, Soulaïdopoulos S. et al. (2021) выявили значимое снижение абсолютных показателей глобальной продольной деформации (GLS) левого желудочка (ЛЖ) у больных с ГПС по сравнению с пациентами с циррозом печени без данного синдрома. Также на основании результатов более ранней работы можно полагать, что систолическое давление в легочной артерии, толщина миокарда правого желудочка, а также соотношение раннего и позднего диастолического наполнения (E/A) могут выступать в качестве предикторов ВЛВД [191, 206].

На заключительном этапе работы нами был выполнен поиск значимых ассоциаций клинико-anamнестических, инструментальных и лабораторных данных пациен-

тов с ГПС, с одной стороны, и исходов заболевания у данного контингента больных, с другой.

Установлены положительные корреляции частоты летального исхода в течение 6 мес. после выписки пациентов из стационара с наличием признаков ГПС, причиной смерти данной группы пациентов стало прогрессирование декомпенсации ЦП.

При оценке лабораторных показателей были выявлены положительные корреляции умеренной силы частоты смерти пациентов с ГПС в период лечения в стационаре для уровней таких лабораторных показателей, как активность ферментов ЩФ и ГГТ, а также количество лейкоцитов.

Отмечены также обратные ассоциации умеренной силы показателей ЭхоКГ: КСР, ИОЛП, E/e' , TAPSE, в то же время показатели НПВ диаметр и НПВ коллабирование на вдохе были положительно статистически значимо связаны с частотой летального исхода. В то же время характеристики ФВД и теста 6-минутной ходьбы, в частности ЖЕЛ, величина SpO_2 до и после выполнения теста, расстояние, пройденное за 6 минут, были отрицательно статистически значимо умеренно связаны с летальным исходом. При этом досрочное завершение теста 6-минутной ходьбы было положительно достоверно связано с частотой летального исхода в период стационарного лечения. Корреляционный анализ показал также наличия отрицательных ассоциаций умеренной силы с показателями $VO_2 \max$ при поступлении и при выписке.

Летальный исход в течение 6 месяцев был положительно статистически значимо ассоциирован с уровнем МНО и АСТ. Установлено наличие отрицательных связей с этим показателем для параметров КСР и TR Vmax, в то же время значение диаметра НПВ было статистически значимо положительно связано с летальным исходом.

Анализ взаимосвязей между частотой повторной госпитализации после выписки пациентов с ГПС и характеристиками этих больных показал наличие положительных статистически значимых связей этих параметров со снижением ИМТ. Поиск взаимосвязей с лабораторными показателями выявил наличие отрицательных статистически значимых корреляций частоты повторных госпитализаций с количеством

лейкоцитов, показателями гемостаза (величина МНО и протромбинового времени) и уровнями активности ЩФ и ГГТ.

Выявлена отрицательная достоверная корреляция показателя СДЛА, наряду с этим положительная связь показателя ПЖАС (TAPSE/СДЛА), отмечены также обратные ассоциации умеренной силы показателей диаметра НПВ. Отмечены положительные корреляции умеренной силы повторных госпитализаций пациентов с ГПС и уровнем VO_2 , таких показателей теста 6-минутной ходьбы, как уровень SpO_2 до и после проведения теста, расстояния, пройденного за 6 минут. Отрицательная взаимосвязь ассоциирована с частотой досрочного завершения теста.

Результаты поиска факторов риска летального исхода у пациентов с ГПС позволили установить, что к таковым могут быть отнесены лабораторные параметры (уровни активности АСТ, ЩФ, ГГТ, уровень МНО, протромбиновое время, количество лейкоцитов), значения ЭхоКГ (КСР, ИОЛП, ПЖАС), УЗИ (характеристики НПВ) и результаты теста 6-минутной ходьбы. На основании полученных данных были построены регрессионные модели прогнозирования риска ГПС и риска летального исхода у пациентов с ГПС. Полученные модели были высокоинформативными и статистически значимыми.

В заключение отметим, что многие авторы, отмечая, что ГПС чаще наблюдается у пациентов с декомпенсированным циррозом, утверждают, что активные усилия по выявлению ГПС у пациентов с декомпенсацией будут способствовать разработке и совершенствованию подходов к диагностике и прогноза течения заболевания у данного контингента больных [193, 194]. В связи с этим необходимо дальнейшее проведение фундаментальных и клинических исследований, направленных на углубление представлений о патогенезе ГПС с целью повышения эффективности диагностики, прогноза и лечения этого состояния.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени при наличии дыхательной недостаточности у 34 (30,6%) больных был выявлен вероятный ГПС. Подтверждённый ГПС был выявлен у 11 пациентов. Наличие ГПС ассоциировано с достоверно более высокими баллами по шкалам Чайлд-Пью [12 (8-13); 10 (8-10), $p<0,001$], MELD [27,5 (20,0-32,0); 16,4 (11,01-20,53), $p<0,001$], SOFA [5 (4-7); 3 (2-4), $p<0,001$].

2. У пациентов с ГПС (по сравнению с пациентами без ГПС) выявлены сдвиги маркеров диастолической дисфункции по данным эхокардиографии: снижение E ($p=0,037$), E/A ($p<0,001$), косвенные маркеры правожелудочковой недостаточности – более низкие значения TAPSE ($p=0,021$) и ПЖАС ($p=0,014$). По данным функциональных исследований у пациентов с ГПС отмечается достоверное снижение показателей ЖЕЛ ($p<0,001$).

3. Наличие ГПС у пациентов с декомпенсированным ЦП ассоциировано с достоверными сдвигами следующих показателей: более низким количеством тромбоцитов (на 30,6%, $p=0,042$), эозинофилов (на 55,6%, $p=0,031$) и уровнем фибриногена (на 38,8%, $p<0,001$); повышением уровней общего билирубина (на 46,4%, $p=0,009$), С-реактивного белка (на 171,1%, $p<0,001$), активности щелочной фосфатазы (на 37,7%, $p=0,011$), лактатдегидрогеназы (на 40,5%, $p=0,047$).

4. Для пациентов с ГПС (по сравнению с пациентами без ГПС) характерно повышение частоты летального исхода в 5,3 раза ($p<0,001$) в течение периода госпитализации и в 3,4 раза ($p<0,001$) в течение последующих 6 месяцев. Частота повторных госпитализаций данной группы пациентов была достоверно выше ($p=0,025$). В большинстве случаев причиной летального исхода и повторной госпитализации было нарушение функции печени.

5. Значимыми факторами риска развития ГПС у пациентов с декомпенсированным циррозом печени при наличии ДН являются следующие параметры: 12 и более баллов по шкале Чайлд-Пью, более 5 баллов по шкале SOFA, показатель E/A по эхокардиографии менее 1,5, уровень SpO₂ менее 90%, уровень VO₂ max менее 1,8 мл/кг/мин, а также расстояние, пройденное в Т6МХ.

6. Значимыми факторами риска летального исхода у пациентов с ГПС являются: уровень щелочной фосфатазы > 200 Ед/л, уровень активности ГГТ > 180 Ед/л, уровень активности АСТ > 90 Ед/л, значение МНО $> 1,5$, протромбинового времени > 20 с, количество лейкоцитов $> 10 \times 10^9/\text{л}$, значения показателей КСР > 6 см, ИОЛП > 30 мл/м², диаметр НПВ > 20 мм, а также досрочное завершение Т6МХ. По полученным результатам построены регрессионные модели прогнозирования риска развития ГПС и риска летального исхода пациентов с ГПС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени для диагностики гепатопульмонального синдрома в дополнение к данным клинико-анамнестических характеристик и результатов эхокардиографии (значение E, E/A, ПЖАС) рекомендуется использовать данные 6-минутного теста ходьбы, пульсоксиметрии, а также расчёт $\text{VO}_2 \text{ max}$.

2. Для прогнозирования развития гепатопульмонального синдрома у пациентов с декомпенсированным циррозом печени следует учитывать следующие факторы риска: количество баллов по шкалам Чайлд-Пью и SOFA, значения показателей эхокардиографии (значение E/A), параметры теста 6-минутной ходьбы (расстояние, пройденное за 6 минут, снижение SpO_2 более чем на 3% после теста, величина показателя $\text{VO}_2 \text{ max}$).

3. Расчёт уровня риска развития гепатопульмонального синдрома у пациентов с ЦП рекомендуется осуществлять с использованием формулы:

$$P = \frac{1}{1+e^{-Y}}, \text{ где } Y = 4,37 - 0,547 \cdot X_1 - 0,04 \cdot X_2 + 0,03 \cdot X_3 - 0,001 \cdot X_4$$

где X_1 - значение показателя ЭхоКГ E/A, X_2 – значение SpO_2 по окончании теста 6-минутной ходьбы, X_3 – количество баллов по шкале Чайлд-Пью, X_4 - расстояние, пройденное за 6 минут в тесте 6-минутной ходьбы.

Рекомендовано обратить внимание на выявленные пороговые значения, ассоциированные с высоким риском развития ГПС: балл по шкале Чайлд-Пью > 12, значение показателя E/A < 1,5, уровень SpO_2 < 90%.

4. Для прогноза риска летального исхода у пациентов с гепатопульмональным синдромом у пациентов с декомпенсированным циррозом печени рекомендуется учитывать факторы риска: лабораторные параметры (уровни активности ЩФ, ГГТ, АСТ, показатели МНО, протромбиновое время, количество лейкоцитов), эхокардиографические показатели (КСР, ИОЛП, ПЖАС (TAPSE/СДЛА), диаметр НПВ), показатели теста 6-минутной ходьбы.

5. Расчёт уровня риска летального исхода у пациентов с ГПС рекомендуется осуществлять с использованием модели:

$$P = \frac{1}{1+e^{-Y}}, \text{ где } Y = 0,063 + 0,55 \cdot X_1 + 0,432 \cdot X_2 - 0,271 \cdot X_3,$$

X_1 - диаметр НПВ по данным ЭхоКГ

X_2 - показатель ПЖАС (TAPSE/СДЛА)

X_3 - показатель КСР

Рекомендовано учитывать пороговые значения, ассоциированные с высоким риском летального исхода пациентов с ГПС: диаметр НПВ > 20 мм, значение показателя КСР > 60 мм.

6. Созданные алгоритмы должны использоваться только в группе пациентов с декомпенсацией цирроза печени, у которых были исключены явные кардиальные и лёгочные патологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВ - артериовенозные (шунты)
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- ВЛВД - внутрилегочная вазодилатация
- ГГТ - гаммаглутамилтранспептидаза
- ГПС - гепатопульмональный синдром
- ЖЕЛ - жизненная емкость легких
- ИОЛП - индекс объема левого предсердия
- КДР - конечный диастолический размер
- КСР - конечный систолический размер
- КТ - компьютерная томография
- КТВР - компьютерная томография высокого разрешения
- ЛВД - легочная вазодилатация
- ЛДГ - лактатдегидрогеназа
- ЛЖ - левый желудочек
- GLS - глобальная продольная деформация
- МНО - международное нормализованное отношение
- МЭКТ - мультиэнергетическая компьютерная томография
- НПВ - нижняя полая вена
- ОПН - острая печеночная недостаточность
- ОПП - объём правого предсердия
- ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за 1 секунду
- ПВВ - перевязка воротной вены
- ПЖ - правый желудочек; размер правого желудочка в базальном отделе (ПЖ-баз), размер правого желудочка в среднем отделе (ПЖср)
- ПЖАС - правожелудочково-артериальное сопряжение
- ПОЖП - перевязка общего желчного протока
- СДЛА - систолическое давление в легочной артерии

СНсФВ - сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ТАА - тиацетамид

ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки

ТП - трансплантация печени

ТТКЭ - трансторакальная контрастная эхокардиография

ФВ - фракция выброса

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ФНО-α - фактор некроза опухоли альфа

ЦП - цирроз печени

ЧПКЭ - чреспищеводная контрастная эхокардиография

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЭхоКГ - эхокардиография

АТ2 - альвеолоциты II типа

СО - монооксид углерода

СРБ - С-реактивный белок

Е - максимальная скорость раннего наполнения

Е/е' - соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца

ЕТ-1 - эндотелин-1

LAV - объем левого предсердия

NO - оксид азота

PDGF - тромбоцитарный фактор роста

PIGF - плацентарный фактор роста

SaO₂ - кислородная сатурация

SP - белок-сурфактант

TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) - систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца

Тс-МАО - макроагрегированный альбумин, меченный технецием-99m

T6MX - 6-минутный тест ходьбы

UNOS - Объединенная сеть перераспределения органов (United Network for Organ Sharing)

VCAM1 - сосудистая молекула клеточной адгезии типа 1

VEGF - фактор роста эндотелия сосудов

vWF - фактор фон Виллебранда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрагамович, О.О. Гепатопульмональный синдром: вентиляционно-перфузионная функция легких, патогенез ее нарушения / О.О. Абрагамович, М.О. Абрагамович, С.Я. Толопко, М.Р. Ферко // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2013. – № 2 (13). – С. 52–58.
2. Авдеев, С.Н. Гепатопульмональный синдром / С.Н. Авдеев // Справочник поликлинического врача. – 2016. – № 2. – С. 39–43.
3. Авдеев, С.Н. Гепатопульмональный синдром / С.Н. Авдеев // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 30–35.
4. Бикинева, В.В. Клинический случай развития гепатопульмонального синдрома как редкого осложнения течения цирроза печени. Принципы и перспективы лечения / В.В. Бикинева, Р.Р. Романов, М.А. Шустов [и др.] // Сборник материалов XIII Всероссийской недели науки с международным участием, посвящённой Национальному дню донора, «Week of Russian Science». – Саратов : Изд-во Саратовского источника, 2024. – С. 1260–1262.
5. Грудина, К.И. Патологические аспекты формирования «Порочного круга» при повреждении клеток печени и развитии цирроза / К.И. Грудина, И.В. Демко, И.В. Путинцева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 1 (127). – С. 13–19.
6. Докучаева, О.А. Гепатопульмональный синдром у больных с циррозом печени / О.А. Докучаева, Н.А. Драгомирецкая // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 20–24.
7. Казакова, Р.В. Пневмонии у больных циррозами печени / Р.В. Казакова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 2-2 (90). – С. 183–190.
8. Калачева, Т.П. Различные варианты поражения легких при циррозе печени / Т.П. Калачева, Г.М. Чернявская, Э.И. Белобородова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 92, № 1. – С. 9–12.

9. Камалова, А.А. Диагностика и лечение гепатопульмонального синдрома у детей / А.А. Камалова, А.Р. Шакирова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 155–159.
10. Капралов, Н.В. Гепатопульмональный синдром у пациентов с циррозом печени: современное представление / Н.В. Капралов, И.А. Шоломицкая-Гулевич, В.И. Курченкова [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 1-1. – С. 39–49.
11. Крамаренко, А.А. Клинический случай: персистирующий венозный (аранциев) проток с развитием гепатопульмонального синдрома / А.А. Крамаренко // Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой 150-летию со дня рождения Н.А. Семашко «Теоретические и практические аспекты современной медицины». – Симферополь : ИТ «АРИАЛ», 2024. – С. 258–259.
12. Кутепов, Д.Е. Гепатопульмональный синдром / Д.Е. Кутепов, В.В. Бояринцев, И.Н. Пасечник // Лечение и профилактика. – 2013. – № 3 (7). – С. 93–97.
13. Мазеркина, Н.А. Гепатопульмональный синдром — редкая манифестация цирроза печени у пациентки с диэнцефальным ожирением после удаления краниофарингиомы / Н.А. Мазеркина, А.Н. Саватеев, С.К. Горельшев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 58–66.
14. Меркулова, А.С. Гепатопульмональный синдром у детей: клинический случай / А.С. Меркулова, А.В. Шустова, Ю.К. Вышинская [и др.] // Неделя науки - 2021 : материалы международного молодёжного форума. – М., 2021. – С. 263–266.
15. Невзорова, В.А. Газовые нарушения и их роль в развитии гепатопульмонального синдрома при циррозе печени, ассоциированном с ХОБЛ / В.А. Невзорова, Т.Л. Пестрикова, Е.А. Кочеткова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 6. – С. 11–14.
16. Овсянников, Д.Ю. Гепатопульмональный синдром у детей: обзор литературы и клиническое наблюдение / Д.Ю. Овсянников, Д.Ю. Николаева, М.Г. Кантемирова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 6. – С. 117–125.
17. Семжанова, Ж.А. Гепатопульмональный синдром и v. azygos / Ж.А. Семжанова // Здравоохранение Кыргызстана. – 2014. – № 1. – С. 142–144.

18. Хренов, А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у больных гепатопульмональным синдромом / А.А. Хренов, В.М. Федосеева, М.С. Крутикова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 81–85.
19. Чистякова, М.В. Поражение сердца у пациентов с циррозом печени / М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Т.В. Калинкина // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 3. – С. 342–346.
20. Чистякова, М.В. Некоторые особенности формирования легочной гипертензии у пациентов с вирусным циррозом печени / М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Е.В. Радаева // Журнал сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 4 (85). – С. 246–249.
21. Чучалин, А.Г. Гепатопульмональный синдром у женщины с циррозом печени / А.Г. Чучалин, Н.Г. Мирцхулава, Д.В. Дремов, Ю.С. Панасенкова // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 4. – С. 493–498.
22. Штонда, М.В. Легочные заболевания и синдромы у пациентов с декомпенсированным циррозом печени / М.В. Штонда, Н.Н. Силивончик, Е.М. Банькова [и др.] // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2023. – № 3 (86). – С. 46–50.
23. Щёктова, А.П. Цирроз печени: современные подходы к диагностике и лечению / А.П. Щёктова // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 6 (58). – С. 97–108.
24. Abrams, G.A. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome / G.A. Abrams, C.C. Jaffe, P.B. Hoffer [et al.] // Gastroenterology. – 1995. – № 109. – P. 1283–1288.
25. Adel, F. Hepatopulmonary Syndrome or Portopulmonary Hypertension? Two Contrasting Cases of Exertional Hypoxemia From Liver Disease / F. Adel, A. Kabbara Al-lababidi, Y.N.V. Reddy // Circ Heart Fail. – 2025. – № 14. – e012506.
26. Alabsawy, E. Hepatopulmonary syndrome as the first and only manifestation of cirrhosis in a patient with hypopituitarism / E. Alabsawy, Y. Serry, S. Kotha [et al.] // BMJ Case Rep. – 2021. – № 14(9). – e244805.

27. Alberto, L.D. Hepatopulmonary syndrome in pediatric patients with portal hypertension - an integrative review / L.D. Alberto, E.D.T. Fagundes, A.T. Rodrigues [et al.] // *Arq Gastroenterol.* – 2024. – № 61. – e24040.
28. Alipour, Z. Hepatopulmonary Syndrome with Right-to-left Shunt in Cirrhotic Patients Using Macro-Aggregated Albumin Lung Perfusion Scan: Comparison with Contrast Echocardiography and Association with Clinical Data / Z. Alipour, A. Armin, S. Mohamadi [et al.] // *Mol Imaging Radionucl Ther.* – 2020. – № 29(1). – P. 1–6.
29. Altinkaynak, M. Effect of Hyperbaric Oxygen in Hepatopulmonary Syndrome: An Innovative Experimental Study / M. Altinkaynak, G. Simsek, Y. Unlu [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2024. – № 28(6). – P. 2297–2304.
30. Alves Pinto, R. Echocardiographic diagnosis of hepatopulmonary syndrome: a valuable tool to remember / R. Alves Pinto, J. Rodrigues, P.B. Almeida // *Intern Emerg Med.* – 2021. – № 16. – P. 2299–2300.
31. Aragon Pinto, C. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome in the pre and post-MELD eras: a systematic review / C. Aragon Pinto, V.N. Iyer, H.A. Albitar [et al.] // *Respir Med Res.* – 2021. – № 80. – P. 100852.
32. Arguedas, M.R. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome / M.R. Arguedas, B.B. Drake, A. Kapoor, M.B. Fallon // *Gastroenterology.* – 2005. – № 128(2). – P. 328–333.
33. Bansal, K. Hepatopulmonary Syndrome / K. Bansal, M. Gore, S. Mittal // *StatPearls [Internet].* – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023.
34. Barrueco-Francioni, J.E. ECMO in Severe Hypoxemia Post-Liver Transplant for Hepatopulmonary Syndrome / J.E. Barrueco-Francioni, M.C. Martínez-González, J.F. Martínez-Carmona [et al.] // *Int J Artif Organs.* – 2024. – № 47(11). – P. 858–861.
35. Baweja, S. Vascular Extracellular Vesicles Indicate Severe Hepatopulmonary Syndrome in Cirrhosis / S. Baweja, A. Kumari, P. Negi [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – № 13(7). – P. 1272.
36. Baweja, S. Hepatopulmonary syndrome is associated with low sphingosine-1-phosphate levels and can be ameliorated by the functional agonist fingolimod / S. Baweja, A. Kumari, P. Negi [et al.] // *J Hepatol.* – 2023. – № 79(1). – P. 167–180.

37. Baxla, S. Hepatopulmonary Syndrome: A New Name for Old Complexities / S. Baxla, P. Kharde, P. Unki, S. Save // Clin Pediatr (Phila). – 2020. – № 59(3). – P. 297–299.
38. Beaussier, M. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients / M. Beaussier, H. Burri, E. Giostra [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2006. – № 6. – P. 1430–1437.
39. Boret, M. Hepatopulmonary syndrome / M. Boret, M.B. Fallon, S. Raevens // Journal of Hepatology Reports. – 2022. – № 4(9). – P. 100527.
40. Bommena, S. Diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome in a Large Integrated Health System / S. Bommena, R.D. Gerkin, S. Agarwal [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2021. – № 19(11). – P. 2370–2378.
41. Bommena, S. Pulmonary Complications of Portal Hypertension / S. Bommena, M.B. Fallon // Clin Liver Dis. – 2024. – № 28(3). – P. 467–482.
42. Burnett, O.L. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning / O.L. Burnett, M.J. Krowka, M.K. Porayko [et al.] // Chest. – 2000. – № 118. – P. 615–624.
43. Cai, J.J. Diagnosis and therapeutic strategies for hepatopulmonary syndrome / J.J. Cai, Q. Zhang, T. Han // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2020. – № 28(5). – P. 386–390.
44. Camara, E.J. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival / E.J. Camara, P.P. Ferreira, R.L. Paula [et al.] // Arquivos de Gastroenterologia. – 2008. – № 45(1). – P. 34–37.
45. Cárdenas Ramírez, B. Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: experience in the transplantation department of the Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital - EsSalud / B. Cárdenas Ramírez, P.M. Padilla-Machaca, O. Mantilla Cruzatti [et al.] // Rev Gastroenterol Peru. – 2018. – № 38. – P. 242–247.
46. Carvalho, A. Multiple recurrent intracerebral hemorrhages and hepatopulmonary syndrome / A. Carvalho, M. Rodrigues, M. Rocha [et al.] // Neurol Clin Pract. – 2019. – № 9(4). – P. 27–29.

47. Certain, M.C. Hepatopulmonary syndrome: Prevalence, pathophysiology and clinical implications / M.C. Certain, F. Robert, A. Baron [et al.] // *Rev Mal Respir.* – 2022. – № 39(2). – P. 84–89.
48. Ceza, M.R. Prevalence and characteristics of hepatopulmonary syndrome in children with cirrhosis in southern Brazil / M.R. Ceza, E. Garcia, C.E. Anselmi [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – № 31(1). – P. 10–15.
49. Chang, C.C. Sorafenib treatment improves hepatopulmonary syndrome in rats with biliary cirrhosis / C.C. Chang, C.L. Chuang, F.Y. Lee [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2013. – № 124. – P. 457–466.
50. Chang, Y. Application of hepatic venous pressure gradient to predict prognosis in cirrhotic patients with a low Model for End-stage Liver Disease score / Y. Chang, S.W. Jeong [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2020. – № 10(10). – P. 1392.
51. Chen, B. Caspase-3 inhibition prevents the development of hepatopulmonary syndrome in common bile duct ligation rats by alleviating pulmonary injury / B. Chen, J.L. Ning, J.T. Gu [et al.] // *Liver Int.* – 2015. – № 35(4). – P. 1373–1382.
52. Chen, B. M2 macrophage accumulation contributes to pulmonary fibrosis, vascular dilatation, and hypoxemia in rat hepatopulmonary syndrome / B. Chen, Y. Yang, C. Yang [et al.] // *J Cell Physiol.* – 2021. – № 236. – P. 7682–7697.
53. Chen, Y.A. CT Scan Does Not Differentiate Patients with Hepatopulmonary Syndrome from Other Patients with Liver Disease / Y.A. Chen, V. Prabhudesai, H. Castel, S. Gupta // *PLoS One.* – 2016. – № 11(7). – e0158637.
54. Choe, Y. Hepatopulmonary syndrome secondary to metabolic associated fatty liver disease in childhood - novel treatment with growth hormone replacement therapy: a case report and systematic review of literature / Y. Choe, Y.J. Lee, Y.A. Lee [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2024. – № 15. – P. 1407686.
55. Colle, I. Why pulse oximetry is inaccurate in liver cirrhosis: ancient knowledge / I. Colle, A. Geerts, S. Raevens [et al.] // *Hepatology.* – 2019. – № 69. – P. 462–463.
56. Curakova, R.E. Von-Willebrand factor as a predictor of three-month mortality in patients with liver cirrhosis compared to MELD score / R.E. Curakova, M. Genadieva-Dim-

itrova, V. Caloska-Ivanova, J. Misevski // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 2019. – № 82(4). – P. 487–493.

57. Cywinski, J.B. Resources utilization after liver transplantation in patients with and without hepatopulmonary syndrome: Cleveland clinic experience / J.B. Cywinski, N. Makarova, A. Arney [et al.] // *Transplant Direct.* – 2020. – № 6. – e545.

58. Dahiya, D.S. Hepatopulmonary Syndrome: A Nationwide Analysis of Epidemiological Trends and Outcomes From 2012 to 2018 / D.S. Dahiya, A. Kichloo, H. Shaka [et al.] // *Gastroenterology Res.* – 2021. – № 14(4). – P. 252–258.

59. D'Amico, G. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis / G. D'Amico, A. Morabito, M. D'Amico [et al.] // *Hepatology Int.* – 2018. – № 12 (Suppl 1). – P. 34–43.

60. Dandavate, V. Hepatic BMAL1 and HIF1alpha regulate a time-dependent hypoxic response and prevent hepatopulmonary-like syndrome / V. Dandavate, N. Bolshette, R. Van Drunen [et al.] // *Cell Metab.* – 2024. – № 36(9). – P. 2038–2053.

61. De la Fuente, J.R. Unexplained Dyspnea: Hepatopulmonary Syndrome without Cirrhosis? / J.R. De la Fuente, L.K. Buckley, S.M. Kawut, S.C. Pugliese // *Ann Am Thorac Soc.* – 2023. – № 20(8). – P. 1210–1216.

62. Del Valle, K. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease / K. Del Valle, H.M. DuBrock // *Compr Physiol.* – 2021. – № 11(4). – P. 3281–3302.

63. Ding, F. Plasma Reticulocalbin 3 (RCN3) is a Novel Biomarker for the Early Diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome in Cirrhotic Patients / F. Ding, L. Yang, W. Cao [et al.] // *Lung.* – 2025. – № 203(1). – P. 50.

64. DuBrock, H.M. Cardiac index and hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates: The pulmonary vascular complications of liver disease study / H.M. DuBrock, K. Forde, K. Krok [et al.] // *Liver Transpl.* – 2023. – № 29(5). – P. 467–475.

65. Dzikowska-Diduch, O. Echocardiographic Screening of Liver Transplant Candidates-Prevalence of Features of Portopulmonary Hypertension / O. Dzikowska-Diduch, T. Cader, K. Jankowski [et al.] // *J Clin Med.* – 2024. – № 13(22). – P. 6990.

66. El-Shabrawi, M.H. (99m)Technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan versus contrast enhanced echocardiography in the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with chronic liver disease / M.H. El-Shabrawi, S. Omran, S. Wageeh [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – № 22. – P. 1006–1012.
67. Enenche, A.A. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Liver Cirrhosis Patients: A Cross-Sectional Analytical Study / A.A. Enenche, A.G. Kweki, H.O. Aiwuyo [et al.] // *Cureus.* – 2024. – № 16(3). – e57313.
68. Fallon, M.B. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome / M.B. Fallon, D.C. Mulligan, R.G. Gish, M.J. Krowka // *Liver Transpl.* – 2006. – № 12. – P. 105–107.
69. Fallon, M.B. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates / M.B. Fallon, M.J. Krowka, R.S. Brown [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – № 135. – P. 1168–1175.
70. Fan, D. Hepatopulmonary Syndrome / D. Fan, Y. Lv // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2015. – № 60. – P. 1914–1923.
71. Fischer, C.H. Role of contrast-enhanced transesophageal echocardiography for detection of and scoring intrapulmonary vascular dilatation / C.H. Fischer, O. Campos, W.B. Fernandes [et al.] // *Echocardiography.* – 2010. – № 27. – P. 1233–1237.
72. Folador, L. Hepatopulmonary syndrome has low prevalence of pulmonary vascular abnormalities on chest computed tomography / L. Folador, F.S. Torres, J.F. Zampieri [et al.] // *PLoS ONE.* – 2019. – № 14. – e223805.
73. Forde, K.A. Pulse oximetry is insensitive for detection of hepatopulmonary syndrome in patients evaluated for liver transplantation / K.A. Forde, M.B. Fallon, M.J. Krowka [et al.] // *Hepatology.* – 2019. – № 69. – P. 270–281.
74. Fouts, D.E. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease / D.E. Fouts, M. Torralba, K.E. Nelson [et al.] // *J Hepatol.* – 2012. – № 56. – P. 1283–1292.
75. Fragaki, M. Screening for hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients using Technetium 99m-macroaggregated Albumin Perfusion Lung Scan (Tc-MAA): diagnostic

approach and clinical correlations / M. Fragaki, D. Sifaki-Pistolla, D.N. Samonakis [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2018. – № 52. – P. 828–834.

76. Gaber, R. Detection of hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis using 3D contrast echocardiography / R. Gaber, D.H. Ziada, N.A. Kotb [et al.] // *Arab J Gastroenterol.* – 2012. – № 13. – P. 14–19.

77. Gandhi, K.D. Hepatopulmonary syndrome: An update / K.D. Gandhi, P.T. Taweessedt, M. Sharma, S. Surani // *World J Hepatol.* – 2021. – № 13(11). – P. 1699–1706.

78. Geerts, A.M. Comparison of three research models of portal hypertension in mice: macroscopic, histological and portal pressure evaluation / A.M. Geerts, E. Vanheule, M. Praet [et al.] // *Int J Exp Pathol.* – 2008. – № 89. – P. 251–263.

79. Geerts, A. Placental growth factor inhibition targets pulmonary angiogenesis and represents a novel therapy for hepatopulmonary syndrome in mice / A. Geerts, A. Hoorens, S. Lefere [et al.] // *Hepatology.* – 2017. – № 68. – P. 634–651.

80. Goldberg, D.S. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database / D.S. Goldberg, K. Krok, S. Batra [et al.] // *Gastroenterology.* – 2014. – № 146. – P. 1256–1265.

81. Goldberg, D.S. Pulse oximetry is insensitive for detection of hepatopulmonary syndrome in patients evaluated for liver transplantation / D.S. Goldberg, M.B. Fallon, K.A. Forde [et al.] // *Hepatology.* – 2019. – № 69. – P. 270–281.

82. Gómez, F.P. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome / F.P. Gómez, G. Martínez-Pallí, J.A. Barberà [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – № 40(3). – P. 660–666.

83. Gorospe Sarasúa, L. Hepatopulmonary syndrome with large pulmonary arteriovenous malformations: CT findings with emphasis on its association with a mosaic pattern of the lung parenchyma / L. Gorospe Sarasúa, A. Olavarriá-Delgado, F.E. Farfán-Leal [et al.] // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2017. – № 109. – P. 369.

84. Gouvea, A. Value of contrast transesophageal echocardiography in the detection of intrapulmonary vascular dilatations in hepatosplenic schistosomiasis / A. Gouvea, C.H. Fischer, J.S. Arakaki [et al.] // *Arq Brasil Cardiol.* – 2019. – № 113. – P. 915–922.

85. Grady, K. Coil embolization of pulmonary arteries as a palliative treatment of diffuse Type I hepatopulmonary syndrome / K. Grady, S. Gowda, P. Kingah, A.O. Soubani // *Respir Care*. – 2015. – № 60(2). – P. 20–25.
86. Grilo, I. Hepatopulmonary syndrome: which blood gas analysis criteria and position should we use for diagnosis? / I. Grilo, J.M. Pascasio, F.J. López-Pardo [et al.] // *Rev Esp Enferm Dig*. – 2017. – № 109(12). – P. 843–849.
87. Gupta, S. Norfloxacin therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot randomized controlled trial / S. Gupta, M.E. Faughnan, L. Lilly [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2010. – № 8. – P. 27.
88. Gupta, S. Inhaled nitric oxide improves the hepatopulmonary syndrome: a physiologic analysis / S. Gupta, R. Tang, A. Al-Hesayen // *Thorax*. – 2021. – № 76(11). – P. 1142–1145.
89. Gupta, S. Hepatopulmonary syndrome / S. Gupta, M.J. Krowka // *CMAJ*. – 2018. – № 190(8). – e223.
90. Han, S.K. Hepatopulmonary syndrome is related to the development of acute-on-chronic liver failure and poor prognosis in cirrhotic patients / S.K. Han, M.Y. Kim, S.H. Kang [et al.] // *Hepatol Int*. – 2021. – № 15(5). – P. 1207–1214.
91. Harris, E. The normal alveolar-arterial oxygen-tension gradient in man / E. Harris, A. Kenyon, H. Nisbet // *Clin Sci Mol Med*. – 1974. – № 46. – P. 89–104.
92. Hoeper, M.M. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome / M.M. Hoeper, M.J. Krowka, C.P. Strassburg // *Lancet*. – 2004. – № 363. – P. 1461–1468.
93. Hoffbauer, F.W. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis / F.W. Hoffbauer, R. Rydell // *Am J Med*. – 1956. – № 21. – P. 450–460.
94. Horvatits, T. Von Willebrand factor antigen for detection of hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis / T. Horvatits, A. Drolz, K. Roedl [et al.] // *J Hepatol*. – 2014. – № 61. – P. 544–549.
95. Horvatits, T. Serum bile acids in patients with hepatopulmonary syndrome / T. Horvatits, A. Drolz, K. Rutter [et al.] // *Z Gastroenterol*. – 2017. – № 55(4). – P. 361–367.

96. Iyer, V.N. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era / V.N. Iyer, K.L. Swanson, R. Cartin-Ceba [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – № 57(6). – P. 2427–2435.
97. Jose, A. Predictors of outcomes following liver transplant in hepatopulmonary syndrome: An OPTN database analysis / A. Jose, S.A. Shah, N. Anwar [et al.] // *Respir Med*. – 2021. – № 190. – e106683.
98. Kadry, Z. Excellent outcomes with liver transplantation in hepatopulmonary syndrome across pre-transplant PaO₂ spectrum / Z. Kadry, E. Schaefer, K. Krok [et al.] // *JHEP Rep*. – 2021. – № 3. – e100351.
99. Karabulut, A. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiographic examination / A. Karabulut, K. Iltumur, K. Yalcin, N. Toprak // *Echocardiography*. – 2006. – № 23. – P. 271–278.
100. Katsuta, Y. Pulmonary blood transit time and impaired arterial oxygenation in patients with chronic liver disease / Y. Katsuta, H. Honma, X.J. Zhang [et al.] // *J. Gastroenterol*. – 2005. – № 40. – P. 57–63.
101. Kaur, H. Diagnosis and Management of Cirrhotic Cardiomyopathy / H. Kaur, M. Premkumar // *J Clin Exp Hepatol*. – 2022. – № 12(1). – P. 186–199.
102. Kawut, S.M. Impact of hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates and the role of angiogenesis / S.M. Kawut, M.J. Krowka, K.A. Forde [et al.] // *Eur Respir J*. – 2021. – e2102304.
103. Kawut, S.M. Sorafenib in Hepatopulmonary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / S.M. Kawut, S.S. Ellenberg, M.J. Krowka [et al.] // *Liver Transpl*. – 2019. – № 25(8). – P. 1155–1164.
104. Kennedy, T.C. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis / T.C. Kennedy, R.J. Knudson // *Chest*. – 1977. – № 72. – P. 305–309.
105. Khiangte, B. Prevalence and determinants of hepatopulmonary syndrome in decompensated chronic liver disease / B. Khiangte, S.R. Kothakota, M. Sasidharan [et al.] // *Indian J Gastroenterol*. – 2020. – № 39(4). – P. 362–369.

106. Kim, G. Renin-angiotensin system inhibitor and fibrosis in chronic liver disease: a systematic review / G. Kim, J. Kim, Y.L. Lim [et al.] // *Hepatol Int.* – 2016. – № 10. – P. 819–828.
107. Kim, K.Y. Clinical outcomes and risk factors of hepatopulmonary syndrome in children / K.Y. Kim, T.H. Kim, J.M. Lee [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – № 11(1). – P. 4134.
108. Königshofer, P. Animal models of portal hypertension / P. Königshofer, K. Brusilovskaya, P. Schwabl, T. Reiberger // *Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Basis Dis.* – 2019. – № 1865. – P. 1019–1030.
109. Köksal, D. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome / D. Köksal, S. Kaçar, A.S. Köksal [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2006. – № 40. – P. 77–83.
110. Kovvuri, H.L.R. Hepatopulmonary syndrome / H.L.R. Kovvuri, A. Karyampudi, A S.K. // *Indian J Gastroenterol.* – 2023. – № 42(3). – P. 436–437.
111. Krowka, M.J. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations / M.J. Krowka, D.A. Cortese // *Chest.* – 1994. – № 105. – P. 1528–1537.
112. Krowka, M.J. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database / M.J. Krowka, M.S. Mandell, M.A. Ramsay [et al.] // *Liver Transpl.* – 2004. – № 10. – P. 174–182.
113. Krowka, M.J. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension / M.J. Krowka, M.B. Fallon, S.M. Kawut [et al.] // *Transplantation.* – 2016. – № 100. – P. 1440–1452.
114. Krowka, M.J. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: The Pulmonary Vascular Enigmas of Liver Disease / M.J. Krowka // *Clin Liver Dis (Hoboken).* – 2020. – № 15(Suppl.1). – P. 13–24.
115. Krynytska, I. Differential diagnosis of hepatopulmonary syndrome (HPS): Portopulmonary hypertension (PPH) and hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) / I. Krynytska, M. Marushchak, A. Mikolenko [et al.] // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2017. – № 17(4). – P. 276–285.

116. Kumar, P. Hepatopulmonary Syndrome / P. Kumar, P.N. Rao // *N Engl J Med.* – 2020. – № 382(10). – e14.
117. Kumar, S. Hepatopulmonary syndrome: a clinicoradiological diagnosis / S. Kumar, A. Arora, V. Bhatia // *Indian J Gastroenterol.* – 2013. – № 32. – P. 209–210.
118. Lai, Y. Hepatopulmonary Syndrome and Liver Transplantation: Impact on Survival and Postoperative Complications / Y. Lai, H.C. Hung, J.C. Lee [et al.] // *Ann Transplant.* – 2024. – № 29. – e945297.
119. Lee, W.S. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension in Children: Recent Advances in Diagnosis and Management / W.S. Lee, S.Y. Wong, D.D. Ivy, R.J. Sokol // *J Pediatr.* – 2018. – № 196. – P. 14–21.
120. Lefere, S. Angiogenesis in the progression of non-alcoholic fatty liver disease / S. Lefere, I. Devisscher, A. Geerts // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 2020. – № 83(2). – P. 301–307.
121. Lejealle, C. Evidence for an Association Between Intrahepatic Vascular Changes and the Development of Hepatopulmonary Syndrome / C. Lejealle, V. Paradis, O. Bruno [et al.] // *Chest.* – 2019. – № 155. – P. 123–136.
122. Lenci, I. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting liver transplantation / I. Lenci, A. Alvior, T.M. Manzia [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2009. – № 22. – P. 89–94.
123. Li, N. Macitentan treatment of portopulmonary hypertension with hepatopulmonary syndrome: a case report and literature review / N. Li, Q. Wu, J. Meng [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2023. – № 10(4). – P. 2718–2721.
124. Li, X. CXCR2 is involved in pulmonary intravascular macrophage accumulation and angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome / X. Li, Y. Chen, Y. Chang [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2017. – № 131. – P. 159–168.
125. Li, Y.J. Hepatopulmonary syndrome delays postoperative recovery and increases pulmonary complications after hepatectomy / Y.J. Li, X.H. Bai, X. Tang [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – № 33(1S Suppl 1). – P. 449–457.

126. Ling, Y. The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat / Y. Ling, J. Zhang, B. Luo [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – № 39. – P. 1593–1602.
127. Liu, F. Cardiodynamic variables measured by impedance cardiography during a 6-minute walk test are reliable predictors of peak oxygen consumption in young healthy adults / F. Liu, R.C. Tsang, A.Y.M. Jones [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – № 16. – e0252219.
128. Liu, L. TNF-alpha neutralization improves experimental hepatopulmonary syndrome in rats / L. Liu, N. Liu, Z. Zhao [et al.] // *Liver Int*. – 2012. – № 32. – P. 1018–1026.
129. Lopez-Sanchez, G.N. The fibrogenic process and the unleashing of acute-on-chronic liver failure / G.N. Lopez-Sanchez, M. Dominguez-Perez, M. Uribe, N. Nuno-Lambarri // *Clin Mol Hepatol*. – 2020. – № 26. – P. 7–15.
130. Luo, B. Cholangiocyte endothelin 1 and transforming growth factor beta1 production in rat experimental hepatopulmonary syndrome / B. Luo, L. Tang, Z. Wang [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – № 129. – P. 682–695.
131. Luo, B.W. Advances in Diagnostic Imaging of Hepatopulmonary Syndrome / B.W. Luo, Z.Y. Du // *Front Med (Lausanne)*. – 2022. – № 8. – e817758.
132. Lv, Y. Hepatopulmonary Syndrome / Y. Lv, D. Fan // *Dig Dis Sci*. – 2015. – № 60(7). – P. 1914–1923.
133. Machicao, V.I. Pulmonary complications in chronic liver disease / V.I. Machicao, M. Balakrishnan, M.B. Fallon // *Hepatology*. – 2014. – № 59(4). – P. 1627–1637.
134. Marcu, C. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension / C. Marcu, E. Schiffer, J.D. Aubert [et al.] // *Rev Med Suisse*. – 2017. – № 13(572). – P. 1464–1469.
135. Marsico, A. A more effective alternative to the 6-minute walk test for the assessment of functional capacity in patients with pulmonary hypertension / A. Marsico, S. Dal Corso, E.F. Carvalho [et al.] // *Eur J Phys Rehabil Med*. – 2021. – № 57. – P. 645–652.
136. Marroni, C.A. Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations / C.A. Marroni, A.M. Fleck, S.A. Fernandes [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2018. – № 24. – P. 2785–2805.

137. Martinez, G.P. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation / G.P. Martinez, A. Rimola, J. Visa [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2001. – № 34. – P. 651–657.
138. Melo-Silva, C.A. Respiratory mechanics and lung tissue remodeling in a hepatopulmonary syndrome rat model / C.A. Melo-Silva, E. Gaio, J.E. Trevizoli [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol*. – 2011. – № 179. – P. 326–333.
139. Melo-Silva, C.A. Modulating Respiratory Mechanics and Inflammation in Hepatopulmonary Syndrome: Aerobic Exercise as a Therapeutic Strategy / C.A. Melo-Silva, W.M.C. Nunes, E.S.P. Nascimento [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol*. – 2025. – № 335. – P. 104410.
140. Miah, N. First presentation of portal hypertension complicated by hepatopulmonary syndrome / N. Miah, A. Ryan, C.A. Oztumer, M. Saleh // *BMJ Case Rep*. – 2021. – № 14(9). – e244712.
141. Miura, S. Hepatopulmonary syndrome presenting as unexplained dyspnea after ventricular septal defect closure / S. Miura, M. Fukushima, K. Yamaguchi [et al.] // *J Echocardiogr*. – 2021. – № 19(1). – P. 56–57.
142. Monroe, E.J. Portal Bypass Complicated by Hepatopulmonary Syndrome / E.J. Monroe, N. Blondet, J.F.B. Chick, E.K. Hsu // *JPGN Rep*. – 2021. – № 3(1). – e155.
143. Moreira Silva, H. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production) / H. Moreira Silva, G. Reis, M. Guedes [et al.] // *J Hepatol*. – 2013. – № 58. – P. 630–633.
144. Nayyar, D. Defining and characterizing severe hypoxemia after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome / D. Nayyar, H.S. Man, J. Granton, S. Gupta // *Liver Transpl*. – 2014. – № 20. – P. 182–190.
145. Parikh, H. Supine vs upright exercise in patients with hepatopulmonary syndrome and orthodeoxia: Study protocol for a randomized controlled crossover trial / H. Parikh, E. Lui, M.E. Faughnan [et al.] // *Trials*. – 2021. – № 22. – P. 683.
146. Park, S.H. Trends in the prevalence of chronic liver disease in the Korean adult population, 1998–2017 / S.H. Park, L.D. Plank, K.T. Suk [et al.] // *Clin Mol Hepatol*. – 2020. – № 26. – P. 209–215.

147. Park, T.J. Improved severe hepatopulmonary syndrome after liver transplantation in an adolescent with end-stage liver disease secondary to biliary atresia / T.J. Park, K.S. Ahn, Y.H. Kim [et al.] // Clin Mol Hepatol. – 2014. – № 20. – P. 76–80.
148. Pascasio, J.M. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation / J.M. Pascasio, I. Grilo, F.J. López-Pardo [et al.] // Am J Transplant. – 2014. – № 14(6). – P. 1391–1399.
149. Porres-Aguilar, M. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview / M. Porres-Aguilar, J.T. Altamirano, A. Torre-Delgadillo [et al.] // Eur Respir Rev. – 2012. – № 21(125). – P. 223–233.
150. Pouriki, S. Left ventricle enlargement and increased systolic velocity in the mitral valve are indirect markers of the hepatopulmonary syndrome / S. Pouriki, A. Alexopoulou, C. Chrysochoou [et al.] // Liver Int. – 2011. – № 31. – P. 1388–1394.
151. Premkumar, M. Overview of Complications in Cirrhosis / M. Premkumar, A.C. Anand // J Clin Exp Hepatol. – 2022. – № 12(4). – P. 1150–1174.
152. Qasim, A. Hepatopulmonary Syndrome: A Comprehensive Review / A. Qasim, A. Jyala, S. Shrivastava [et al.] // Cureus. – 2024. – № 16(7). – e65204.
153. Raevens, S. Role of angiogenic factors/ cell adhesion markers in serum of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome / S. Raevens, S. Coulon, C. Van Steenkiste [et al.] // Liver Int. – 2015. – № 35(5). – P. 1499–1507.
154. Raevens, S. Placental growth factor inhibition targets pulmonary angiogenesis and represents a novel therapy for hepatopulmonary syndrome in mice / S. Raevens, A. Geerts, A. Paridaens [et al.] // Hepatology. – 2018. – № 68(2). – P. 634–651.
155. Raevens, S. Potential Clinical Targets in Hepatopulmonary Syndrome: Lessons From Experimental Models / S. Raevens, M.B. Fallon // Hepatology. – 2018. – № 68(5). – P. 2016–2028.
156. Raevens, S. Why pulse oximetry is inaccurate in liver cirrhosis: ancient knowledge / S. Raevens, I. Colle, A. Geerts, H. Van Vlierberghe // Hepatology. – 2019. – № 69. – P. 462–463.

157. Raevens, S. Outcome of liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a Eurotransplant experience / S. Raevens, X. Rogiers, A. Geerts [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – № 53(2). – e1801096.

158. Raevens, S. Recent advances in the approach to hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension / S. Raevens, A. Geerts, L. Devisscher [et al.] // *Acta Gastroenterol Belg.* – 2021. – № 84(1). – P. 95–99.

159. Raevens, S. Hepatopulmonary syndrome / S. Raevens, M. Boret, M.B. Fallon // *JHEP Rep.* – 2022. – № 4(9). – P. 100527.

160. Rajiah, P. State of the art: utility of multi-energy CT in the evaluation of pulmonary vasculature / P. Rajiah, Y. Tanabe, S. Partovi, A. Moore // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2019. – № 35. – P. 1509–1524.

161. Ramírez Moreno, J.M. Detection of an intrapulmonary shunt in patients with liver cirrhosis through contrast-enhanced transcranial Doppler. A study of prevalence, pattern characterization, and diagnostic validity / J.M. Ramírez Moreno, M.V. Millán Núñez, M. Rodríguez Carrasco [et al.] // *Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – № 38. – P. 475–483.

162. Rath, S. Endoscopic Ultrasound Bubble Study for Detection of Extracardiac Shunting: Endohepatology in the Diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome / S. Rath, S. Taneja, V. Singh // *J Clin Exp Hepatol.* – 2024. – № 14(5). – P. 101394.

163. Roberts, K.E. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease / K.E. Roberts, S.M. Kawut, M.J. Krowka [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – № 139. – P. 130–139.

164. Rochon, E.R. BMP9/10 in pulmonary vascular complications of liver disease / E.R. Rochon, M.J. Krowka, S. Bartolome [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – № 201. – P. 1575–1578.

165. Rodríguez-Pons, L. Hepatopulmonary Syndrome and Diffuse Interstitial Lung Disease: An Unusual Combination / L. Rodríguez-Pons, M. Prats, I. Guasch-Arriaga, K. Portillo // *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* – 2018. – № 54(11). – P. 582–584.

166. Rodríguez-Roisin, R. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis / R. Rodríguez-Roisin, J. Roca, A.G. Agustí [et al.] // *Am Rev Respir Dis.* – 1987. – № 135. – P. 1085–1092.

167. Rodríguez-Roisin, R. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder / R. Rodríguez-Roisin, M.J. Krowka // *N Engl J Med.* – 2008. – № 358(22). – P. 2378–2387.
168. Rodríguez-Roisin, R. Hepatopulmonary Disorders: Gas Exchange and Vascular Manifestations in Chronic Liver Disease / R. Rodríguez-Roisin, M.J. Krowka, A. Agustí // *Compr Physiol.* – 2018. – № 8(2). – P. 711–729.
169. Rodríguez-Roisin, R. Hepatopulmonary Syndrome: A Forgotten Liver-induced Lung Vascular Disorder / R. Rodríguez-Roisin // *Arch Bronconeumol.* – 2023. – № 59(3). – P. 137–138.
170. Rolim, M.M. Survival of Patients With Hepatopulmonary Syndrome Related to Cirrhotic and Noncirrhotic (Schistosomiasis) Portal Hypertension / M.M. Rolim, L.G. Farsoun, C.F. Luna [et al.] // *World J Hepatol.* – 2025. – № 17(2). – P. 99134.
171. Rolla, G. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation / G. Rolla, L. Brussino, P. Colagrande [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1998. – № 129(5). – P. 375–378.
172. Rolla, G. Hepatopulmonary syndrome: role of nitric oxide and clinical aspects / G. Rolla // *Dig Liver Dis.* – 2004. – № 36(5). – P. 303–308.
173. Roncato, G. Parasympathetic modulation withdrawal improves functional capacity in pulmonary arterial hypertension / G. Roncato, F.F. da Fontoura, F.B. Spilimbergo [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2021. – № 287. – e103620.
174. Rose, S.C. Correlation between hepatopulmonary syndrome and oxygen saturation pulse oximetry in cirrhotic patients / S.C. Rose, D.V. Cunha, S.B. Medeiros [et al.] // *Rev Assoc Med Brasil.* – 2020. – № 66. – P. 1577–1582.
175. Ryu, J.K. Hepatopulmonary syndrome: angiography and therapeutic embolization / J.K. Ryu, J.H. Oh // *Clin Imaging.* – 2003. – № 27. – P. 97–100.
176. Saab, S. Portal Hypertension / S. Saab // *Clin Liver Dis.* – 2019. – № 23(4). – P. 13–14.
177. Sangam, S. Hepatopulmonary Syndrome, Another Face of Dysregulated BMP9 Signaling / S. Sangam, P. B. Yu // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2024. – № 210(5). – P. 543–544.

178. Sayadi, A. Hepatopulmonary syndrome / A. Sayadi, L. Duhaut, F. Robert [et al.] // *Rev Med Interne*. – 2024. – № 45(3). – P. 156–165.
179. Schenk, P. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis / P. Schenk, M. Schoniger-Hekele, V. Fuhrmann [et al.] // *Gastroenterology*. – 2003. – № 125. – P. 1042–1052.
180. Sekioka, A. Hepatopulmonary syndrome revealed via echocardiography in the upright position / A. Sekioka, M. Nii, K. Fukumoto [et al.] // *Pediatr Int*. – 2020. – № 62(5). – P. 646–647.
181. Sendra, C. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Management in Liver Transplantation in the Horizon 2020 / C. Sendra, V. Carballo-Rubio, J.M. Sousa // *Transplant Proc*. – 2020. – № 52(5). – P. 1503–1506.
182. Shaikh, S. Highlighting Hepatopulmonary Syndrome: An Important Consideration in Decompensated Cirrhosis / S. Shaikh // *Hepat Med*. – 2024. – № 16. – P. 79–80.
183. Sherlock, S. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System* / S. Sherlock, J. Dooley. – 8th ed. – Oxford : Blackwell Scientific, 1989.
184. Sidali, S. Hepatopulmonary syndrome in patients with porto-sinusoidal vascular disorder: Characteristics and outcome / S. Sidali, Y. Spaes, K. El Hussein [et al.] // *JHEP Rep*. – 2025. – № 7(4). – P. 101310.
185. Singh, P. Diagnostic Potential of 99mTc-macroaggregated Albumin Scintigraphy in the Diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome: Insights from Two Case Studies and Critical Review of Literature / P. Singh, T. Singhal, P. Palanivel [et al.] // *Indian J Nucl Med*. – 2024. – № 39(4). – P. 304–308.
186. Singhai, A. Unmasking Hypoxia in Cirrhosis Patients: Six-Minute Walk Test as a Screening Tool for Hepatopulmonary Syndrome / A. Singhai, M. Mallik, P. Jain // *Adv Biomed Res*. – 2022. – Jun 29;11:50.
187. Slowik, V. Hepatopulmonary Syndrome in an Adolescent With Insidious Hypoxia and Small Intrahepatic Portal Venous Shunts: Posttransplant Benefit From Sildenafil / V. Slowik, A. Hildreth, M.C. Pacheco [et al.] // *Pediatr Dev Pathol*. – 2020. – № 23(6). – P. 467–471.

188. Snehavardhan, P. Comparison of Two Diagnostic Criteria for Hepatopulmonary Syndrome-High Prevalence in Biliary Atresia / P. Snehavardhan, R. Khanna, B.B. Lal [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2020. – № 70(5). – P. 623–627.
189. Soulaïdopoulos, S. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome / S. Soulaïdopoulos, E. Cholongitas, G. Giannakoulas [et al.] // World J Gastroenterol. – 2018. – № 24(12). – P. 1285–1298.
190. Soulaïdopoulos, S. Assessment of biventricular function in patients with hepatopulmonary syndrome / S. Soulaïdopoulos, M. Vlachou, E. Cholongitas [et al.] // Int J Cardiovasc Imaging. – 2021. – № 37(10). – P. 2891–2900.
191. Stănescu, C.M. Novel predictors of intrapulmonary vascular dilatations in cirrhosis: extending the role of pulse oximetry and echocardiography / C.M. Stănescu, A. Voiosu, T. Voiosu [et al.] // Acta Gastro-Enterologica Belgica. – 2013. – № 76. – P. 241–245.
192. Suga, K. Findings of hepatopulmonary syndrome on breath-hold perfusion SPECT-CT fusion images / K. Suga, Y. Kawakami, H. Iwanaga [et al.] // Ann Nuclear Med. – 2009. – № 23. – P. 413–419.
193. Suk, K.T. Impact of bacterial translocation on hepatopulmonary syndrome: a prospective observational study / K.T. Suk, M.Y. Kim, S.W. Jeong [et al.] // Dig Dis Sci. – 2018. – № 63. – P. 248–256.
194. Suk, K.T. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease / K.T. Suk // Clin Mol Hepatol. – 2014. – № 20. – P. 6–14.
195. Surasi, D.S. Lung perfusion imaging in hepatopulmonary syndrome using (99m)Tc macroaggregated albumin / D.S. Surasi, P. Manapragada, P. Bhambhvani // J Nuclear Cardiol. – 2015. – № 22. – P. 86–88.
196. Swanson, K.L. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation / K.L. Swanson, R.H. Wiesner, M.J. Krowka // Hepatology. – 2005. – № 41. – P. 1122–1129.
197. Sztrymf, B. Cirrhotic rats with bacterial translocation have higher incidence and severity of hepatopulmonary syndrome / B. Sztrymf, J.M. Libert, C. Mougeot [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 2005. – № 20(10). – P. 1538–1544.

198. Tang, L. Modulation of pulmonary endothelial endothelin B receptor expression and signaling: implications for experimental hepatopulmonary syndrome / L. Tang, B. Luo, R.P. Patel [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2007. – № 292. – P. 1467–1472.
199. Taniguchi, H. Case of hepatopulmonary syndrome with no vascular dilation in chest CT / H. Taniguchi, K. Kanbara, S. Imanishi [et al.] // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. – 2008. – № 46. – P. 466–469.
200. Thenappan, T. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome. Reversal by macrophage depletion / T. Thenappan, A. Goel, G. Marsboom [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2011. – № 183. – P. 1080–1090.
201. Thévenot, T. Hepatopulmonary syndrome / T. Thévenot, D. Weil, A. Garioud [et al.] // *Presse Med*. – 2016. – № 45(5). – P. 509–514.
202. Tian, F.Y. Budd-Chiari syndrome with hepatopulmonary syndrome: a case report and literature review / F.Y. Tian, X. Dong, X.H. Hou [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2024. – № 62(1). – P. 71–75.
203. Tsauo, J. Effect of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation on Pulmonary Gas Exchange in Patients with Hepatopulmonary Syndrome: A Prospective Study / J. Tsauo, H. Zhao, X. Zhang [et al.] // *J Vasc Interv Radiol*. – 2019. – № 30. – P. 170–177.
204. Vaishnav, B. Pulmonary Dysfunction in Patients with Cirrhosis of the Liver: A Study of Pulmonary Function Tests and Arterial Blood Gases / B. Vaishnav, D.R. Barla, P. Ruchitha [et al.] // *Int J Appl Basic Med Res*. – 2024. – № 14(1). – P. 48–53.
205. Verstraeten, M. Pulmonary vascular complications of cirrhosis: hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension / M. Verstraeten, S. Lefere, S. Raevens // *Acta Clin Belg*. – 2024. – № 79(5). – P. 384–391.
206. Voiosu, A. Novel predictors of intrapulmonary vascular dilatations in cirrhosis: extending the role of pulse oximetry and echocardiography / A. Voiosu, T. Voiosu, C.M. Stănescu [et al.] // *Acta Gastroenterol Belg*. – 2013. – № 76(2). – P. 241–245.
207. Warner, S. Hepatopulmonary Syndrome in Children: A 20-Year Review of Presenting Symptoms, Clinical Progression, and Transplant Outcome / S. Warner, P.J. McKiernan, J. Hartley [et al.] // *Liver Transpl*. – 2018. – № 24(9). – P. 1271–1279.

208. Weinfurtner, K. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Current Status and Implications for Liver Transplantation / K. Weinfurtner, K. Forde // *Curr Hepatol Rep.* – 2020. – № 19(3). – P. 174–185.

209. Wu, W. Role of splenic reservoir monocytes in pulmonary vascular monocyte accumulation in experimental hepatopulmonary syndrome / W. Wu, J. Zhang, W. Yang [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – № 31. – P. 1888–1894.

210. Wu, W.K. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation: A systematic review of the literature / W.K. Wu, W.M. Grogan, I.A. Ziogas [et al.] // *Transplant Rev (Orlando).* – 2022. – № 36(2). – P. 100693.

211. Yang, C. Elevated circulating BMP9 aggravates pulmonary angiogenesis in hepatopulmonary syndrome rats through ALK1-Endoglin-Smad1/5/9 signaling / C. Yang, M. Sun, Y. Yang [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2024. – № 54(8). – e14212.

212. Yang, W. Alveolar type II epithelial cell dysfunction in rat experimental hepatopulmonary syndrome (HPS) / W. Yang, B. Hu, W. Wu [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – № 9. – e113451.

213. Yi, H.M. Prospective evaluation of postoperative outcome after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome patients / H.M. Yi, G.S. Wang, S.H. Yi [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2009. – № 122(21). – P. 2598–2602.

214. Younis, I. Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome / I. Younis, S. Sarwar, Z. Butt [et al.] // *Ann Hepatol.* – 2015. – № 14(3). – P. 354–360.

215. Zaka, A.Z. New updates on hepatopulmonary syndrome: A comprehensive review / A.Z. Zaka, S.A. Mangoura, M.A. Ahmed // *Respir Med.* – 2025. – № 236. – P. 107911.

216. Zamirian, M. Prediction of intrapulmonary right to left shunt with left atrial size in patients with liver cirrhosis / M. Zamirian, A. Aslani, M.B. Sharifkazemi // *Eur J Echocardiogr.* – 2008. – № 9. – P. 1–4.

217. Zhang, H.Y. Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: a new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia / H.Y. Zhang, D.W. Han, Z.F. Zhao [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2007. – № 13. – P. 3500–3507.

218. Zhang, J. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome / J. Zhang, Y. Ling, L. Tang [et al.] // *J Appl Physiol.* – 2007. – № 102. – P. 949–955.

219. Zhang, J. The role of CX(3) CL1/CX(3)CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome / J. Zhang, W. Yang, B. Luo [et al.] // *J Hepatol.* – 2012. – № 57. – P. 752–758.

220. Zhang, J. Endothelin-1 activation of the endothelin B receptor modulates pulmonary endothelial CX3CL1 and contributes to pulmonary angiogenesis in experimental hepatopulmonary syndrome / J. Zhang, W. Yang, B. Hu [et al.] // *Am J Pathol.* – 2014. – № 184. – P. 1706–1714.

221. Zhang, M. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome / M. Zhang, B. Luo, S.J. Chen [et al.] // *Am J Physiol.* – 1999. – № 277. – P. 944–952.

222. Zhao, H. Pulmonary transit time derived from pulmonary angiography for the diagnosis of hepatopulmonary syndrome / H. Zhao, J. Tsauo, X. Zhang [et al.] // *Liver Int.* – 2018. – № 38. – P. 1974–1981.

223. Zhao, H. Technetium-99m-labeled macroaggregated albumin lung perfusion scan for diagnosis of hepatopulmonary syndrome: a prospective study comparing brain uptake and whole-body uptake / H. Zhao, J. Tsauo, X.W. Zhang [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2020. – № 26. – P. 1088.

224. Zhao, X. Physiologic Changes in the Hepatopulmonary Syndrome Before and After Liver Transplant: A Longitudinal and Predictor Analysis / X. Zhao, S. Kotha, D. Nayyar [et al.] // *Hepatology.* – 2024. – № 79(3). – P. 636–649.

ПРИЛОЖЕНИЕ

1. Шкала оценки печеночной энцефалопатии West-Haven

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменены	Изменения выявляются при проведении психометрических тестов
Стадия 1 (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, трудность концентрации, забывчивость	Мелкоразмахистый тремор, изменение почерка
Стадия 2 (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
Стадия 3 (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
Стадия 4 (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

2. Шкала оценки тяжести цирроза печени Child-Pugh

Параметр	Число баллов		
	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	отсутствует	мягкий, управляемый лечением	умеренный - тяжелый (рефрактерный)
Общий билирубин, мкмоль/л (мг/дл)	< 34 (< 2)	34 - 50 (2 - 3)	> 50 (> 3)
Альбумин, г/дл	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Печеночная энцефалопатия	отсутствует	степень 1: смена настроения, спутанность сознания, степень 2: неподобающее поведение, развивающийся ступор, сонливость	степень 3: выраженная спутанность сознания, ступор, возможно выведение из ступора, степень 4: кома, отсутствие реакций
Протромбиновый индекс (ПТИ), %, или Протромбиновое время (ПТВ), с, или Международное нормализованное отношение (МНО)	> 60% или < 4,0 с или < 1,70	40 - 60% или 4,0 - 6,0 с или 1,71 - 2,30	< 40% или > 6,0 с или > 2,30

Баллы выставляются в зависимости от значения каждого из параметров от 1 до 3, далее суммируются.

Интерпретация результатов суммы баллов:

- 5 - 6 баллов: класс А по Чайлд-Пью,
- 7 - 9 баллов: класс В по Чайлд-Пью,
- 10 - 15 баллов: класс С по Чайлд-Пью

3. Модель оценки тяжести печёночной недостаточности (MELD)

(Model for End-Stage Liver Disease) — шкала для объективной оценки тяжести хронической болезни печени и прогноза выживаемости в течение 90 дней. Изначально использовалась при планировании трансъюгулярного внутрипечёночного портокавального шунтирования (TIPS), но впоследствии получила широкое применение в трансплантологии как инструмент стратификации риска и определения приоритета на пересадку печени.

Индекс MELD рассчитывается на основе трёх лабораторных показателей:
 — **общий билирубин** (показатель функции гепатоцитов и экскреции желчи);
 — **креатинин** (отражает функцию почек, поскольку печёночная недостаточность часто сочетается с почечной);
 — **МНО** (международное нормализованное отношение, как маркёр синтетической функции печени).

Все параметры логарифмируются и подставляются в формулу, разработанную Mayo Clinic. Итоговый балл коррелирует с риском летального исхода в ближайшие 3 месяца.

Шкала универсальна и не требует субъективных данных — в отличие, например, от шкалы Child–Pugh. Это делает MELD предпочтительным инструментом в ситуациях, где необходима стандартизированная стратификация риска. Значения интерпретации приведены по клинической классификации, принятой в рутинной практике.

Баллы по шкале MELD	Риск летального исхода в течение 3 месяцев
0–19	<10%
20–34	10–60%
35–40	~80%

Клиническое применение:

- Стратификация пациентов в листе ожидания на трансплантацию печени;
- Прогнозирование краткосрочной выживаемости при декомпенсированном циррозе;
- Выбор тактики ведения, в том числе оценки целесообразности интенсивной терапии.

4. Шкала оценки полиорганной недостаточности (SOFA)

Назначение: шкала оценки тяжести органной дисфункции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Используется для оценки степени нарушения функций шести систем органов при критических состояниях, включая сепсис.

Система	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2)	Более 400	300–399	200–299	100–199 с респираторной поддержкой	Менее 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция (тромбоциты $\times 10^3/\text{мм}^3$)	Более 150	100–149	50–99	20–49	Менее 20
Печень (билирубин, мкмоль/л)	20	20–30	33–101	102–204	Более 204
Сердечно-сосудистая система (мм рт. ст. / мкг/кг/мин)	$AD_{\text{ср}}$ более 70	$AD_{\text{ср}}$ менее 70	Допамин < 5 или добутамин (любая доза)	Допамин 5–15 или адреналин < 0.1 или норадреналин < 0.1	Допамин > 15 или адреналин > 0.1 или норадреналин > 0.1
Центральная нервная система (Шкала Глазго)	15	13–14	10–12	6–9	Менее 6
Выделительная функция Креатинин, мг/дл (ммоль/л) Диурез, мл/сут	Менее 1.2 (110) > 500	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440) 200–500	Более 4.9 (440) < 200

Применение: Сумма баллов по всем системам варьирует от 0 до 24. Повышение балла ≥ 2 считается клинически значимым и может свидетельствовать о развитии полиорганной недостаточности.

Интерпретация итогового балла по шкале SOFA

Сумма баллов по SOFA	Оценочная летальность	Интерпретация
0–6	< 10 %	Низкий риск органной дисфункции
7–9	15–20 %	Умеренная степень дисфункции
10–12	40–50 %	Выраженная органная недостаточность
13–14	50–60 %	Высокая степень дисфункции
≥ 15	> 80 %	Критическое состояние, крайне высокий риск