

**Цымбал
Анастасия Станиславовна**

**ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ
ПЕЧЕНИ: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ,
ПРЕДИКТОРНАЯ РОЛЬ**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

3.1.18. Внутренние болезни
3.1.29. Пульмонология

Москва – 2026

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Института клинической медицины медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные руководители:

Кобалава Жанна Давидовна, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор Института клинической медицины, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Карнаушкина Мария Александровна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Института клинической медицины медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Овсянников Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Моисеев Сергей Валентинович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России)

Защита диссертации состоится «29» октября 2026 года в «___» на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61 стр. 1, Университетский клинический центр им. В. В. Виноградова (филиал РУДН)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 и на сайте организации.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.004,
доктор медицинских наук, профессор

Сафарова Айтен Фуад кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Han SK, 2021, Adel F, 2025). 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 (Han SK, 2021).

ГПС характеризуется наличием аномально расширенных кровеносных сосудов и формированием шунтов в лёгких (Kovvuri HL, 2023, Sayadi A, 2024). 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. (Хренов А.А., 2017, Qasim A, 2024, Vaishnav B, 2024).

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 (Jose A, 2021, Han SK, 2021, Kaur H, Premkumar M, 2022). 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. 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 эхокардиографии ЭхоКГ, 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 ЭхоКГ 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 (Капралов Н.В., 2020, Bansal K, 2022, Alberto LD, 2024). Учитывая ограничения использования ЭхоКГ 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 ЭхоКГ. 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 (Snehavardhan P, 2020, Zaka AZ, 2025). 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 (Liu F, 2021, Singhai A, 2022). 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 альтернативного 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 (Baxla S, 2020, DuBrock NM, 2023).

Учитывая трудности применения контрастной эхокардиографии для диагностики ГПС ввиду ограничения распространенности 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 (Marcu C, 2017, Kumar P, Rao PN, 2020). 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 (Katsuta Y, 2005, Fragaki M, 2018). Имеющиеся данные свидетельствуют о возможности использования Т6МХ в качестве скринингового метода диагностики ГПС, однако они недостаточно систематизированы и требуют дальнейшего изучения (Liu F, 2021, Marsico A, 2021, Singhai A, 2022). 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 Т6МХ 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 $VO_2\max < 1,8$ 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 $VO_2\max$; указанные показатели определены как предикторы наличия ГПС.

Предложен оригинальный алгоритм диагностики ГПС, интегрирующий результаты Т6МХ, значения $VO_2\max$ 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 клинко-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 $VO_2\max$), позволяющие специалистам на амбулаторном этапе и в стационарах общего профиля заподозрить наличие ГПС и поставить диагноз вероятного ГПС (вГПС).

Выявлены факторы риска ($\text{ЩФ} > 200$ Ед/л, $\text{ГГТ} > 180$ Ед/л, $\text{АСТ} > 90$ Ед/л, $\text{МНО} > 1,5$, 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, $VO_2\max < 1,8$ 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.

Методология и методы исследования

Пациентам проводили комплексное стационарное обследование для оценки наличия гепатопульмонального синдрома на фоне цирроза печени. Оно включало клинический осмотр, лабораторные анализы крови и мочи, а также оценку газового состава артериальной крови. Тяжесть цирроза и прогноз клинических исходов определяли по шкалам Child–Pugh, MELD и SOFA. Также проводили рентгенографию грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и легких и эластомерию печени. Для оценки кровотока по портальным и селезеночным сосудам применяли цветную доплерографию. Также проводили ЭхоКГ с оценкой показателей левых отделов: систолическая и диастолическая функция ЛЖ, конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), индекс объема левого предсердия (ИОЛП); и правых отделов: 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 трикуспидального кольца (TAPSE), систолическая скорость экскурсии правого желудочка (ПЖ s'), максимальная скорость трикуспидальной регургитации (TR $V_{\max}$), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), правожелудочково-артериальная сопряженность (ПЖАС) – TAPSE/СДЛА. Для определения наличия СНсФВ у пациентов с ЦП были использованы шкалы HFA–PEFF и H2FPEF. Функциональное состояние пациентов оценивали с помощью спирометрии, теста 6-минутной ходьбы, пульсоксиметрии и анализа одышки по шкале Борга.

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 (E , E/A , 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 $VO_2\max$.

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.

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 в практику 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».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования обеспечивается достаточным объёмом выборки, репрезентативностью проведённого 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).

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК/РУДН/МБЦ для публикации основных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, из них SCOPUS- 1, RSCI- 3, ВАК- 8.

Личный вклад автора

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.

Объём и структура работы

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трёх глав с описанием собственных полученных результатов, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Общий объём 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

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.

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 эластографии ≤ 19 кПа или при выявлении невалидных показателей), отсутствие признаков ДН (ЧДД < 18 /мин, $SpO_2 \geq 95\%$ или отсутствие падения SpO_2 в Т6МХ), 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 обследования.

Всем пациентам основной группы было проведено расширенное обследование, которое включало проведение пульсоксиметрии в положении лежа и сидя, ЭхоКГ экспертного класса, исследование газового состава артериальной крови с определением альвеолярно-артериального градиента кислорода, проведение спирометрии, Т6МХ и вычисление $VO_2\max$. 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 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. (Miah N., 2021) (Рисунок 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,

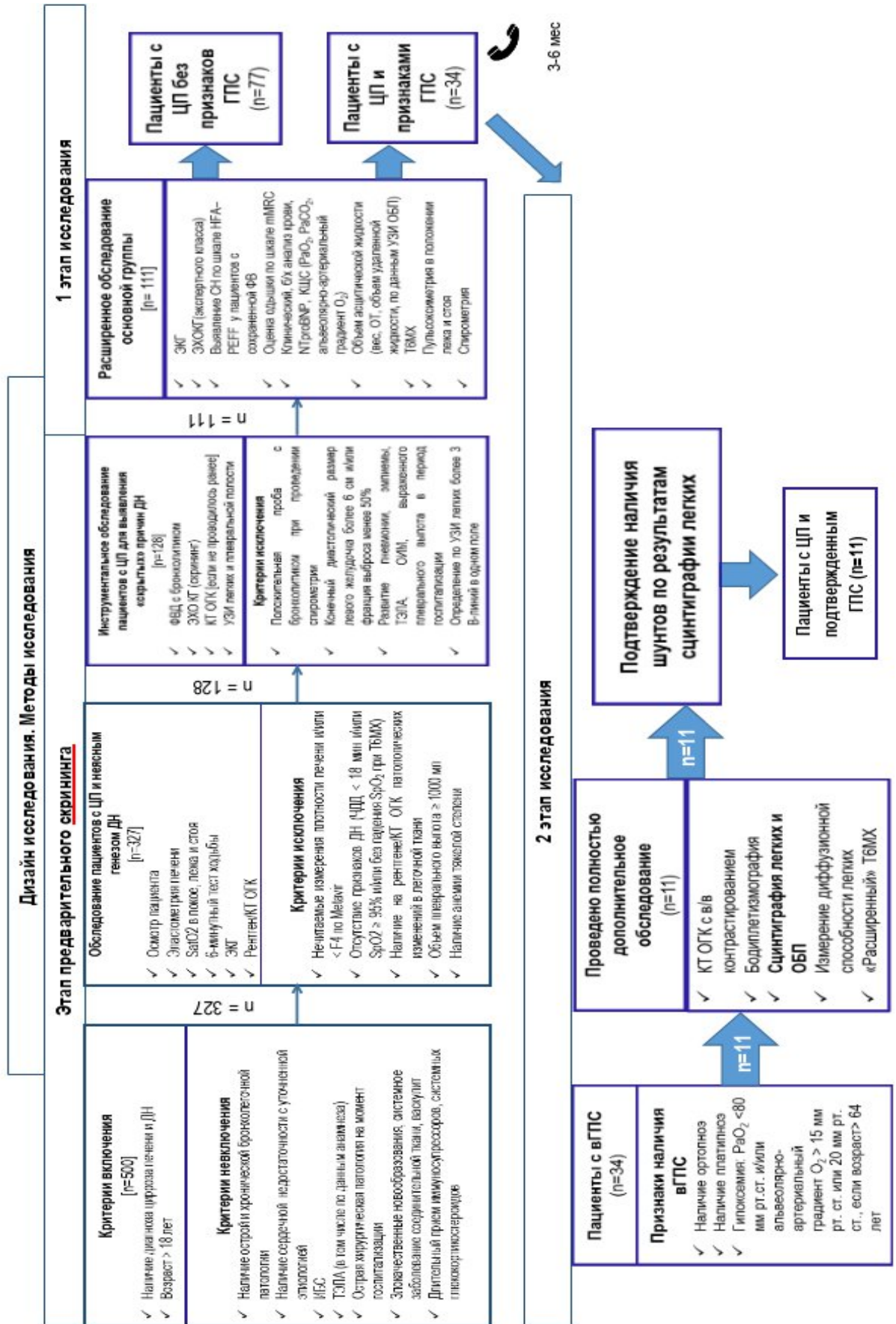


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

показателей пульсоксиметрии и газового состава крови, параметров лабораторных и инструментальных исследований (ЭхоКГ, УЗИ), а также функциональных тестов – Т6МХ, ФВД, (Ме [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 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).

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.

Статистическая обработка данных

С этой целью использовался пакет программ STATISTICA версии «10.0 for Windows» (StatSoft, США). Тип распределения количественных признаков определяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для описания непрерывных данных использовали определение медианы (Ме), а также значения 25-го и 75-го перцентилей (квартилей) – Q_{25} и Q_{75} . В работе такие данные представлены в виде Ме [Q₂₅-Q₇₅]. Сравнение количественных признаков осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам применяли критерий χ^2 Пирсона. Пороговое значение для статистической значимости было принято на уровне $p < 0,05$.

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 исследования 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 клинико-анамнестических, инструментальных и лабораторных данных, в том числе вероятность летального исхода у пациентов подтвержденным ГПС.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-демографическая характеристика пациентов

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. Межгрупповых различий по возрасту, полу, массе тела и частоте курения не выявлено.

В качестве основного этиологического фактора развития цирроза печени у пациентов исследования выступил алкогольно-токсический генез — у 92 пациентов (82,9%) общей

выборки, у 63 (81,8%) в группе контроля и 29 (85,3%) в группе ВГПС. Носителями вирусных гепатитов В и С были 58 пациентов (52,3%) общей выборки: 43 (55,8%) в контрольной группе и 15 (44,1%) в группе ВГПС. Межгрупповых различий выявлено не было.

Показатели тяжести состояния пациентов по шкалам Чайлд-Пью и MELD и SOFA в группе пациентов с ВГПС были достоверно выше, чем в контрольной группе, что указывает на более неблагоприятный прогноз пациентов 2 группы. Достоверных межгрупповых различий по индексу коморбидности Чарлсон не выявлено (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели оценки тяжести состояния пациентов, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатель	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ВГПС) (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: * - р-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Большинство пациентов имели класс С по Чайлд-Пью: 44 (57,1%) в контрольной группе и 23 (67,7%) в группе ВГПС. Класс В диагностирован у 31 (40,3%) и 10 (29,4%) пациентов соответственно, класс А — у 2 (2,6%) и 1 (2,9%) пациента (p>0,05).

Анализ распределения пациентов по тяжести ГПС показал преобладание умеренной степени — у 26 пациентов (76,5%). Лёгкая степень диагностирована у 3 (8,8%), тяжёлая — у 4 (11,8%), очень тяжёлая — у 1 (2,9%) пациента.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Оценка параметров общего анализа крови показала, что тромбоцитопения была выявлена у 39 пациентов (50,6%) контрольной группы и у 23 (67,6%) больных группы 2; выявленные различия не достигали статистической значимости. Однако у пациентов с ГПС количество тромбоцитов было статистически значимо меньше по сравнению с контрольной группой (p=0,042).

По результатами биохимического анализа крови в группе пациентов с ВГПС уровни общего и прямого билирубина были статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у пациентов с ВГПС была достоверно выше (p<0,05) соответствующих уровней в контроле. Также обращало на себя внимание значительное увеличение уровня СРБ до 56,59 [7,58-84,89] мг/л у пациентов с ГПС.

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

Клинико-инструментальная характеристика пациентов

Анализ рентгенологических данных показал, что усиление лёгочного рисунка наблюдалось у 23 (29,9%) пациентов контрольной группы и 8 (23,5%) пациентов с ГПС. Гидроторакс был диагностирован в группе 2 у 5 больных (14,7 %) и у 14 (18,2%) в контрольной группе.

При оценке состояния гепатобилиарной системы (по УЗИ брюшной полости) у пациентов с вГПС значение размера портальной вены и площади селезенки было статистически значимо выше ($p<0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 – 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: * - p-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Эхокардиографические показатели (КДР, КСР, ФВ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИОЛП, ПЖ ср, ПЖ s', TR Vmax, СДЛА, диаметр НПВ) в обеих группах находились в пределах референсных значений.

В группе вГПС статистически значимо ниже были следующие показатели: скорость E: контроль — 78 [68–84] см/с, вГПС — 69,3 [54–86] см/с ($p<0,05$), соотношение E/A: контроль — 1,2 [1,2–1,4], вГПС — 0,8 [0,7–0,9] ($p<0,05$), а также TAPSE и ПЖАС по сравнению с контролем ($p<0,05$).

Для определения наличия СНсФВ у пациентов с ЦП были использованы шкалы NFA-PEFF и H2FPEF (Reddy YNV, 2018, Pieske B, 2019). С помощью различных критериев выявлено, что высокая вероятность наличия СНсФВ выявлена у 3-х пациентов (3,9%) контрольной группы (без ГПС) и в одном случае (2,9%) в группе пациентов с вГПС. У абсолютного большинства пациентов наблюдалась промежуточная вероятность наличия СНсФВ - в 44 случаях (57,1%) в группе контроля и у 22 больных (64,7%) с ГПС ($p>0,05$).

Оценка степени фиброза по эластографии показала отсутствие существенных межгрупповых различий.

Показатели функции внешнего дыхания в обеих группах находились в пределах референсных значений, однако в группе с вГПС они были статистически значимо ниже ($p<0,05$). Подробные данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Показатели функции внешнего дыхания, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

	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

	Референтные значения	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (ГПС) (n=34)	P*
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

Анализ результатов теста 6-минутной ходьбы показал, что у абсолютного большинства пациентов с ГПС - в 32 (94,1%) случаях во время проведения теста наблюдалось снижение сатурации, в то время как в контрольной группе данный феномен выявлен только у 9 (11,7%) пациентов контрольной группы ($p<0,05$). 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%).

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

Пациенты с ЦП, досрочно завершившие Т6МХ, по сравнению с успешно прошедшими тест, характеризовались старшим возрастом ($p=0,037$), более тяжёлым течением ЦП по шкалам Чайлд-Пью ($p=0,014$) и MELD ($p<0,001$), а также более высоким баллом SOFA ($p=0,014$). У них чаще выявлены лёгочная гипертензия, гидроторакс и дезоксигенация ($p=0,014$). Выявлено, что досрочное завершение Т6МХ ассоциировано с повышенной смертностью в стационаре ($p=0,023$), более частыми переводами в реанимацию ($p=0,027$), а также с более высокой 3-месячной смертностью ($p=0,003$).

Выявлено отсутствие достоверной связи между дистанцией, пройденной за 6 минут, переводом в реанимацию и госпитальной летальностью у пациентов с ЦП. Однако обнаружена слабая обратная корреляция между досрочным завершением Т6МХ и 3-месячной летальностью ($r=-0,291$, $p<0,05$). Учитывая выявленные корреляционные связи, определены пороговые значения параметров для одно- и многофакторного регрессионного анализа. Значимыми предикторами 3-месячной летальности по данным ROC-анализа явились: расстояние в Т6МХ <220 м (AUC=0,723, 95% ДИ 0,594–0,853, $p=0,001$; чувствительность 83,1%, специфичность 59,1%) и балл по шкале Чайлд-Пью $>12,0$ (AUC=0,656, 95% ДИ 0,521–0,791, $p=0,022$; чувствительность 82,0%, специфичность 40,9%). При многофакторном анализе независимым предиктором 3-месячной летальности признано досрочное завершение Т6МХ.

Клинические исходы

Во время стационарного лечения смертность в группе вГПС составила 20,6% ($n=7$) против 3,9% ($n=3$) в контрольной группе ($p=0,005$; в 5,3 раза выше). Через 3 месяца после выписки летальный исход зарегистрирован у 11 пациентов (40,7%) группы вГПС против 8 (10,8%) в контрольной группе ($p<0,001$). Через 6 месяцев выживших осталось 6 пациентов (37,5%) в группе вГПС против 60 (90,9%) в контрольной группе ($p<0,01$) (Таблица 4).

Таблица 4 – 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: * - р-значение для сравнения с использованием критерия хи-квадрат

Анализ причин летального исхода показал, что у абсолютного большинства пациентов в качестве таковой выступало нарастание печёночной недостаточности: в группе контроля — у 14 (82,4%), в группе больных с ГПС — у 25 (89,3%). Нарастание ДН явилось причиной летального исхода в 3 случаях (17,6%) в группе контроля и в 3 случаях (10,7%) во второй группе. Частота переводов пациентов в ОРИТ в период госпитализации в группе 1 составила 10,4% (8 случаев), тогда как в группе 2 она была статистически значимо выше ($p<0,05$) - 10 случаев (29,3%). Частота повторных госпитализаций в группе 1 составила 40 случаев (52,0%), во второй группе была статистически значимо выше — 73,5% (25 случаев), $p=0,025$.

Сравнительная клиническая характеристика и исходы лечения пациентов с наличием вероятного и подтверждённого гепатопульмонального синдрома

Был проведён 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.

Сравнительная характеристика показателей тяжести состояния пациентов, оценённого по разным шкалам, показала, что в контрольной группе среднее 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 ($p<0,05$) - 12 [9-13] баллов и 12 [8-13] баллов (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели оценки тяжести состояния пациентов, Ме [Q₂₅-Q₇₅]

Показатель	Группа 1 (Контроль) (n=77)	Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=23)	Группа 3 (Подтвержденный 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]	42,00 [30,72-47,12]	29,00 [18,00-55,80]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,026$ $p_{2-3}=0,012$
MELD	16,40 [11,01-20,53]	28,71 [28,00-32,00]	25,00 [20,00-28,00]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,365$
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 коморбидности Чарлсон, баллы	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: * - р-значение для сравнения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

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). Выявленные различия не достигали статистической значимости ($p_{1-2}=0,075$; $p_{2-3}=0,073$).

Анализ результатов УЗИ брюшной полости у обследуемых пациентов показал наличие статистически значимых различий ($p<0,05$) при множественном сравнении по критерию Крускал-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. 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 попарных сравнениях значений показателей в группах достоверных различий отмечено не было.

Анализ данных ЭхоКГ показал, что уровни значения показателей были во всех группах в пределах референтных значений. Величина показателя ПЖбаз была максимальной в группе 2 - 3,7 [3,4-3,9] см, что достоверно ($p<0,05$) превышало показатели 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].

Изучение динамики показателей сатурации при проведении теста 6-минутной ходьбы показало, что значение SpO₂ 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 T6MX1 SpO₂ после теста, T6MX1 расстояние, пройденное за 6 минут, T6MX2 SpO₂ до проведения теста, T6MX2 SpO₂ после выполнения теста, T6MX2 расстояние, пройденное за 6 минут, VO₂max при поступлении пациентов на лечение, VO₂max 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.

Исходы лечения пациентов с ЦП, ДН и вероятным и подтвержденным ГПС.

Анализ исходов по окончании лечения пациентов 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 9 раз больше ($p<0,05$), чем в контрольной группе. В то же время в группе пациентов с подтвержденным ГПС летальных исходов с стационаре зафиксировано не было.

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%). 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 ($p<0,001$).

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 6). В группе пациентов с подтвержденным было только 2 выживших (33,3%), величина показателя также была статистически значимо ниже соответствующих уровней в группах 1 и 2 ($p<0,001$).

Таблица 6 – Исходы лечения пациентов через 6 мес

Исходы	Группа 1 (Контроль) (n=66)		Группа 2 (Вероятный ГПС) (n=10)		Группа 3 (Подтвержденный ГПС) (n=6)		Р*
	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: * - р-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. Нарастание ДН 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.

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 ($p_{1-2}=0,156$, $p_{1-3}=0,805$, $p_{2-3}=0,365$).

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 $p_{1-3}=0,003$ и $p_{2-3}=0,016$).

Анализ взаимосвязей наличия признаков ГПС и характеристик обследуемых пациентов

Результаты поиска взаимосвязей между наличием и выраженностью признаков ГПС и характеристиками пациентов с ЦП и ДН представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Результаты поиска взаимосвязей между наличием и выраженностью признаков ГПС и характеристиками пациентов (n=111), 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

Наличие ГПС было статистически значимо положительно ассоциировано с уровнем оценки по шкалам Чайлд-Пью. 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 умеренной выраженной корреляцией с частотой выявления признаков ГПС. Выявлены обратные корреляции умеренной силы с наличием ГПС у 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 VO₂max при поступлении была отмечена обратная статистически значимая связь умеренной силы с выявлением у пациентов признаков ГПС.

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.

Многофакторный анализ показал, что к значимым факторам риска летального исхода у пациентов с ГПС следует отнести: уровень активности ЩФ > 200 Ед/л, уровень активности ГГТ > 180 Ед/л, уровень активности АСТ > 90 Ед/л, МНО > 1,5, протромбиновое время > 20 с, количество лейкоцитов > 10 x 10⁹/л, значения показателей КСР > 6 см, ИОЛП > 30 мл/м², НПВ диаметр > 20 мм, досрочное завершение теста 6МХ, значение VO₂max при поступлении <1,8 мл/кг/мин (Рисунок 2).

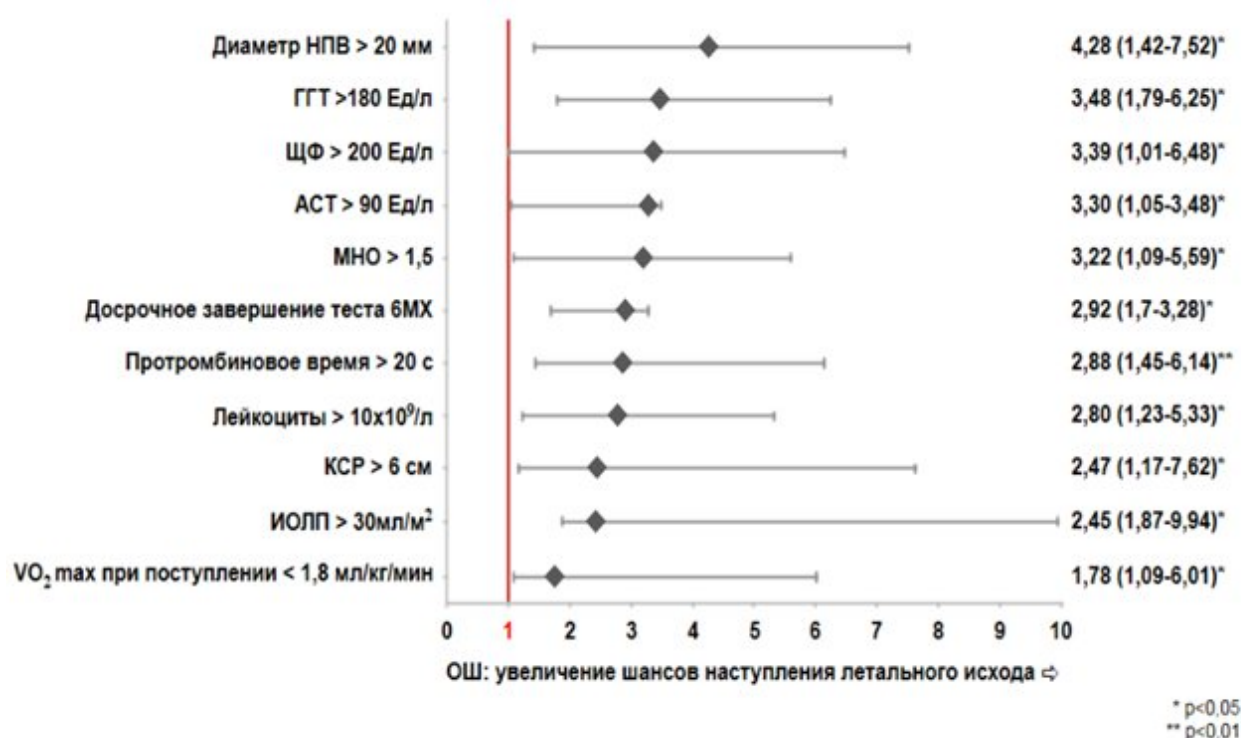


Рисунок 2 – Факторы риска летального исхода у пациентов с ГПС (результаты многофакторного регрессионного анализа)

На основании полученных данных были построены регрессионные модели прогнозирования риска ГПС и риска летального исхода у пациентов с ГПС.

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 Е/А по эхокардиографии менее 1,5, уровень SpO_2 менее 90%, уровень VO_{2max} 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 Е, Е/А, ПЖАС) рекомендуется использовать данные 6-минутного теста ходьбы, пульсоксиметрии, а также расчёт VO_{2max} .

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 Е/А), параметры теста 6-минутной ходьбы (расстояние, пройденное за 6 минут, снижение SpO_2 более чем на 3% после теста, величина показателя VO_{2max}).

3. Расчёт уровня риска развития гепатопульмонального синдрома у пациентов с ГПС 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 Е/А, 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 Е/А < 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

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ГПС – гепатопульмональный синдром
 ДИ – доверительный интервал
 ДН – дыхательная недостаточность
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких
 ИОЛП – индекс объема левого предсердия
 КДР – конечный диастолический размер
 КСР – конечный систолический размер
 КТ – компьютерная томография
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 ЛЖ – левый желудочек
 МНО – международное нормализованное отношение
 НПВ – нижняя полая вена
 ОПП – объём правого предсердия
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду
 ПЖ – правый желудочек
 ПЖАС – правожелудочково-артериальное сопряжение
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
 СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
 СРБ – С-реактивный белок
 Т6МХ – 6-минутный тест ходьбы
 ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФВ – фракция выброса
 ФВД – функция внешнего дыхания
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ЦП – цирроз печени
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 ЭхоКГ – эхокардиография
 Е – максимальная скорость раннего наполнения
 Е/е' – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца
 MELD – Model for End-Stage Liver Disease — шкала оценки тяжести поражения печени
 РаО₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови
 SaO₂ – кислородная сатурация

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment — шкала оценки органной дисфункции

SpO₂ – насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии

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

VO₂max – максимальное (пиковое) потребление кислорода

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цымбал А.С. Гепатопульмональный синдром при циррозе печени: распространенность, клиническое значение, особенности диагностики, подходы к терапии. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, [и др.]// Архивъ внутренней медицины. – 2023. – Т. 13, № 3. С – 203-212. **Scopus**
2. Цымбал А.С. Роль гепатопульмонального синдрома в нарушении со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с циррозом печени. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, [и др.]// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 6. С – 1-174. **RSCI**
3. Цымбал А.С. Вариабельность уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек как прогностический маркер течения и развития инфекционных осложнений у больных с циррозом печени. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, [и др.]// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 6. С – 1-174. **RSCI**
4. Цымбал А.С. Клиническое и прогностическое значение теста шестиминутной ходьбы при циррозе печени/ А.С. Цымбал, Ж.Д. Кобалава, М.А. Карнаушкина, [и др.]// Клиническая фармакология и терапия. – 2025. – Т. 34, № 3. С – 13-17. **RSCI**
5. Цымбал А.С. Тест с 6-минутной ходьбой как дополнительный метод диагностики гепатопульмонального синдрома. / А.С. Цымбал, О.С. Аришева // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 3S. – С. 442–443. **ВАК K2**
6. Цымбал А.С. Клинико-функциональные маркеры гепатопульмонального синдрома у пациентов с циррозом печени. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2024. – Т. 23, №1. – С. 72 – 81. **ВАК K2**
7. Цымбал А.С. Особенности показателей оксигенации крови у пациентов с циррозом печени и легочными осложнениями. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение 65. – 2025. **ВАК K1**
8. Цымбал А.С. Ремоделирование правых отделов сердца у пациентов с циррозом печени и их влияние на прогноз. / А.С. Цымбал, А.И. Храмкова, М.А. Карнаушкина, [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение 65. – 2025. **ВАК K1**
9. Цымбал А.С. Переносимость физической нагрузки и сатурация кислорода крови у пациентов с циррозом печени и дисфункцией правого желудочка. / А.С. Цымбал, А.И. Храмкова, М.А. Карнаушкина, [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение 65. – 2025. **ВАК K1**
10. Цымбал А.С. Т6МХ и его досрочное завершение у пациентов с циррозом печени. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева, [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение 65. – 2025. **ВАК K1**
11. Цымбал А.С. Роль шкалы SOFA в оценке тяжести пациентов с декомпенсацией цирроза печени. / А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение 65. – 2025. **ВАК K1**

12. Цымбал А.С. Легочные осложнения цирроза печени. / А.С. Цымбал, Ж.Д. Кобалава, О.С. Аришева // Терапия. – 2025. – Т. 11, № 4. – С. 43–50. **ВАК К2**

Цымбал Анастасия Станиславовна (Российская Федерация)

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

В исследование было включено 111 пациентов с декомпенсированным циррозом печени и наличием дыхательной недостаточности без анамнеза заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы. У данной группы выявляли наличие гепатопульмонального синдрома с помощью комплекса клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных и функциональных методов. Наличие ГПС ассоциировалось с более тяжёлым течением цирроза печени, учитывая более высокие баллы по шкалам Child–Pugh и MELD, а также с признаками диастолической дисфункции по данным ЭхоКГ, что сопровождалось признаками правожелудочковой недостаточности. У пациентов с ГПС чаще отмечались повторные госпитализации, переводы в ОРИТ, а также наблюдалось увеличение частоты летальных исходов в 5,3 раза во время госпитализации и в 3,4 раза в течение последующих 6 месяцев по сравнению с пациентами без ГПС. Риск развития ГПС ассоциирован с количеством баллов по шкале Чайлд-Пью, расстоянием, пройденным в тесте 6-минутной ходьбы, значением SpO₂ после теста и уровнем E/A по данным ЭхоКГ. Выявлены пороговые значения показателей ЭхоКГ (диаметр НПВ и КСР), а также показатель VO₂max, ассоциированные с высоким риском летального исхода у пациентов с ГПС. Определены предикторы неблагоприятного исхода и предложены модели прогнозирования риска наличия ГПС и смертности.

Tsymbal Anastasia Stanislavovna (Russian Federation)

Hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis: prevalence, new diagnostic approaches, and prognostic significance.

The study included 111 patients with decompensated liver cirrhosis and respiratory failure, without a history of cardiovascular or respiratory disease. In this cohort, hepatopulmonary syndrome (HPS) was evaluated using a comprehensive set of clinical and anamnestic data, laboratory investigations, imaging modalities, and functional tests. The presence of HPS was associated with a more severe course of cirrhosis, as evidenced by higher Child–Pugh and MELD scores, as well as echocardiographic signs of diastolic dysfunction accompanied by features of right ventricular failure. Patients with HPS more frequently underwent repeated hospitalizations and transfers to the intensive care unit and demonstrated a 5.3-fold increase in in-hospital mortality and a 3.4-fold increase in 6-month mortality compared with patients without HPS. The risk of HPS was associated with the Child–Pugh score, the distance covered in the 6-minute walk test, post-exercise SpO₂, and the E/A ratio on echocardiography. Threshold values of echocardiographic parameters (inferior vena cava diameter, right ventricular–arterial coupling, and end-systolic diameter), as well as VO₂max, were identified as being associated with a high risk of death in patients with HPS. Based on these findings, predictors of adverse outcomes were determined, and models for predicting the risk of HPS and mortality were developed.