

Трансплантация печени при гепатопульмональном синдроме: обзор литературы и клинический случай

Ю.О. Малиновская¹, Д. Джинер², Е.Н. Остроумов³, Я.Г. Мойсюк¹

¹ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия;

² ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;

³ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

Контактная информация: Юлия Олеговна Малиновская, научный сотрудник

отделения абдоминальной хирургии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, e-mail: ruslivertx@gmail.com

Дата поступления статьи: 13.01.2017

Гепатопульмональный синдром – тяжелое осложнение заболевания печени, характеризующееся триадой симптомов: болезнь печени, легочная вазодилатация и артериальная гипоксемия (PaO_2 менее 70 мм рт.ст. в покое). Прекапиллярная вазодилатация, ангиогенез в легких и гипердинамический тип кровообращения приводят к артериовенозному шунтированию в легких и ограничению диффузии газов. При выявлении макроскопических артериовенозных шунтов возможна эмболизация ветвей легочной артерии, однако единственным радикальным методом лечения гепатопульмонального синдрома на данный момент является трансплантация печени. Пятилетняя выживаемость пациентов, страдающих гепатопульмональным синдромом после трансплантации, составляет около 70%. Уровень периоперационной летальности сохраняется высоким (8,5–29%), особенно у пациентов с PaO_2 менее 50 мм рт.ст. В послеоперационном периоде зачастую требуется пролонгирование искусственной вентиляции легких, возможно применение неинвазивной вентиляции, а в тяжелых случаях показана экстракорпоральная мембранная оксигенация. В данной статье приводятся обзор исследований, посвященных этой проблеме, и описание клинического случая успешной трансплантации печени пациенту, страдающему циррозом печени и гепатопульмональным синдромом с тяжелой гипоксемией (PaO_2 менее 50 мм рт.ст.).

Ключевые слова: гепатопульмональный синдром, трансплантация печени, цирроз печени.

DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-1-23-34

Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: the review and a case report

Yu.O. Malinovskaya¹, D. Dzhipner², E.N. Ostroumov³, Ya.G. Moysyuk¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

³ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

Correspondence to: Yulia O. Malinovskaya, Research Fellow of the Abdominal Surgery Unit at Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia, e-mail: ruslivertx@gmail.com

Received: 13 January 2017

Hepatopulmonary syndrome is a liver disease complication characterized by the clinical triad of an advanced chronic liver disease, a pulmonary vascular dilatation, and a reduced arterial oxygenation (hypoxemia: PaO_2 less than 70 mm Hg at rest) in the absence of intrinsic cardiopulmonary disease. Precapillary vasodilatation, intrapulmonary angiogenesis and hyperdynamic circulation lead to arteriovenous shunting and reduced gas diffusion. In case of detecting macroscopic shunts, the pulmonary artery branch embolization could be performed. However, the hepatopulmonary syndrome can be cured nowadays by means of liver transplantation only. A 5-year survival in these patients is about 70%. The observed mortality is the highest during the surgery or early after, especially in patients with PaO_2 lower than 50 mm Hg. It ranges from 8.5 to 29%. A prolonged oxygenation support is often required after liver transplantation using invasive or non-invasive ventilation, or even extracorporeal membrane oxygenation. In this review, we have focused on the recent advances in this field as described in available literature and have presented a case report of successful liver transplantation in a patient with a severe hepatopulmonary syndrome.

Keywords: hepatopulmonary syndrome, liver transplantation, liver cirrhosis.

Введение

Гепатопульмональный синдром (ГПС) – тяжелое осложнение заболевания печени и (или) портальной гипертензии, характеризующееся нарушением оксигенации венозной крови в результате развития легочной вазодилатации [1, 2]. Как правило, ГПС встречается при циррозе печени, однако имеются описания случаев данного осложнения у пациентов с предпеченочной формой портальной гипертензии при отсутствии хронического заболевания печени, с синдромом Бадда–Киари и даже с острыми или хроническими воспалительными заболеваниями печени без цирроза или портальной гипертензии [3–7].

Диагноз ГПС устанавливают при наличии следующих признаков: заболевание печени, легочная вазодилатация, артериальная гипоксемия – парциальное давление кислорода в артериальной крови (P_{aO_2}) менее 70 мм рт.ст. в покое в положении сидя, увеличение альвеолярно-артериального кислородного градиента более чем на 15 мм рт.ст. или более чем на 20 мм рт.ст. у пациентов старше 64 лет [8, 9].

В зависимости от степени изменений сосудов легких выделяют два типа ГПС: при первом типе наблюдается диффузная дилатация прекапиллярного русла легких, в этом случае в ответ на кислородотерапию возможно повышение показателей оксигенации крови. Для второго типа характерны дилатация артериол и формирование артериовенозных шунтов, при этом дыхание кислородом не приводит к улучшению состояния больных [8].

ГПС различных стадий встречается среди пациентов с циррозом печени с частотой от 10 до 30% [10–12].

К факторам риска развития ГПС относят проживание на низкой альтитуде (высоте над уровнем моря) и генетическую предрасположенность. М.А. Valley et al., изучив данные о 65 264 кандидатах на трансплантацию печени (ТП), показали, что проживание на низкой альтитуде ассоциировано с более высокими рисками развития ГПС, чем на высокой (при каждом увеличении высоты проживания на 1000 м шансы на возникновение ГПС уменьшаются на 46%) [13].

В недавних исследованиях обнаружена связь между ГПС и синдромом теломеры. Данный синдром обусловлен патологическим укорочением теломер и обычно проявляется идиопатическим легочным фиброзом и эмфиземой легких, которые могут сопутствовать ГПС [14]. Также с

помощью генетического анализа было установлено, что одиночный нуклеотидный полиморфизм восьми генов, вовлеченных в регуляцию ангиогенеза (кавеолина, эндоглина, NADPH-оксидазы 4, рецептора к эстрогену II типа, фактора фон Виллебранда, Runt-связанного фактора транскрипции 1, коллагена типа XVIII α -1, тирозинкиназы-1), является фактором риска развития ГПС [15].

Патогенез

Патогенез ГПС недостаточно изучен, однако известно, что прекапиллярная вазодилатация в легких играет ключевую роль в развитии заболевания, так как вызывает нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений и увеличение альвеолярно-артериального кислородного градиента [1, 16, 17]. Вследствие прекапиллярной вазодилатации молекулы кислорода не достигают эритроцитов, находящихся в центре расширенного капилляра [18] (рис. 1 [19]). Гипердинамический тип кровообращения усугубляет данное состояние, поскольку при этом возрастает скорость потока крови в капиллярах легких, что уменьшает время для газообмена [20, 21]. Циркулирующие факторы роста сосудов стимулируют ангиогенез в легких, приводя к образованию шунтов de novo. Сохранение гипоксемии после ТП и положительный эффект применения блокаторов эндотелиального фактора роста (VEGF) подтверждают наличие дополнительных шунтов [22, 23].

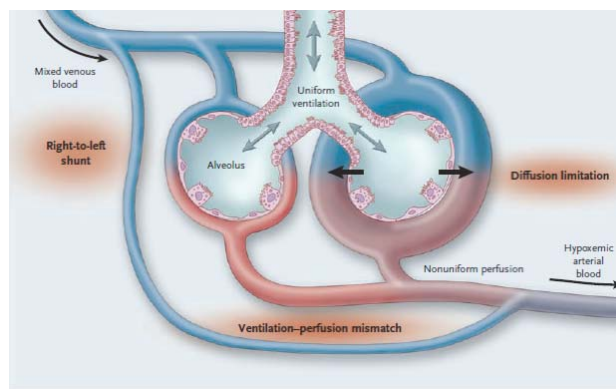


Рис. 1. Механизмы нарушения оксигенации при гепатопульмональном синдроме

Существует несколько механизмов легочной вазодилатации. Повышение давления в системе воротной вены приводит к развитию портальной гастро- и энтеропатии, что способствует транслокации бактерий через стенку кишки, тогда как

нарушение функции печени является причиной длительной циркуляции эндотоксинов [3]. В этом случае легкие берут на себя функцию инактивации эндотоксинов: моноциты крови активно мигрируют в легочный интерстиций, где дифференцируются в легочные макрофаги. Последние, в свою очередь, фагоцитируют инородные тела из крови, активируются и синтезируют различные вазоактивные медиаторы, такие как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО), гемоксигеназа (НО), монооксид углерода (СО), эндотелин-1 (ЕТ-1) и оксид азота (НО) [24].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что повышенная продукция НО в легких является центральным звеном в патогенезе ГПС. Повышение активности НО-синтазы, индуцированное ЕТ-1 и ФНО, приводит к увеличению концентрации НО, который вызывает вазодилатацию. Рост концентрации НО в выдыхаемом воздухе у пациентов с ГПС коррелирует с увеличением альвеолярно-артериального кислородного градиента [16, 25]. СО, как и НО, является вазодилататором, а также стимулирует ангиогенез [26].

Клиническая картина

Одышка встречается у всех пациентов с ГПС, однако она может быть следствием асцита и гидроторакса, развивающихся при декомпенсации цирроза печени. Более специфичным признаком служит платипноэ – ортодезоксия [27]. Данный симптом проявляется нарастанием одышки и падением значений сатурации крови кислородом (SpO_2) и PaO_2 (более чем на 5%, или 4 мм рт.ст.) при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное [28]. Другие симптомы, характерные для ГПС, менее специфичны и могут встречаться у пациентов с циррозом печени без ГПС – это звездчатые ангиомы и расширенные венозные портокавальные коллатерали [29]. Периферический цианоз и пальцы в форме барабанных палочек являются маркерами хронической гипоксии, которая может развиваться при любых заболеваниях легких, не связанных с патологией печени [30].

У большинства пациентов ГПС протекает бессимптомно или со слабо выраженным диспноэ. Интересно, что тяжесть ГПС не коррелирует с показателем MELD (Model for End-Stage Liver Disease) и классом Child–Pugh, т.е. развитие ГПС происходит независимо от прогрессирования болезни печени [31].

Диагностика

Первым этапом в диагностике ГПС рекомендуется проводить неинвазивное измерение SpO_2 с помощью пульсоксиметрии, а затем анализ газового состава артериальной крови – PaO_2 . Для подтверждения диагноза используют контрастную трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) и перфузионную сцинтиграфию (ПС) легких с использованием макроагрегированного альбумина, меченного ^{99m}Tc [1]. Снижение сатурации менее 97% в вертикальном положении тела при дыхании атмосферным воздухом свидетельствует о наличии гипоксемии. Также оценивают динамику показателя SpO_2 после изменения положения тела из горизонтального в вертикальное: если изменение SpO_2 равно или превышает 4%, то это говорит о наличии ортодезоксии [32, 33].

ЭхоКГ с контрастом

В качестве контраста для ЭхоКГ применяют предварительно подготовленный физиологический раствор, в котором после интенсивного взбалтывания образовались мелкие пузырьки воздуха. Готовый раствор вводят внутривенно. Пузырьки хорошо улавливаются с помощью ультразвукового датчика. В норме пузырьки обнаруживаются только в правой камере сердца. При ГПС контраст проходит через расширенные легочные капилляры (нормальный диаметр капилляров легких составляет 8 мкм). Следовательно, наличие пузырьков в левых камерах сердца свидетельствует об артериовенозном шунтировании. При этом необходимо проводить дифференциальную диагностику между внутрисердечным и внутрилегочным шунтированием крови: у пациентов с внутрисердечным шунтированием контрастное вещество попадает в левые камеры через 1–2 сердечных цикла (раннее шунтирование), в то время как у больных с ГПС пузырьки появляются в левом предсердии только через 4–8 циклов (позднее шунтирование) [34, 35].

Трансэзофагеальная ЭхоКГ – более чувствительный метод, но наличие варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) является противопоказанием к ее проведению [17, 36].

Перфузионная сцинтиграфия

ПС – менее чувствительный метод, чем ЭхоКГ с контрастом. Он основан на регистрации излучения радиоизотопа ^{99m}Tc , которым мечены макроагрегаты альбумина (> 20 мкм в диа-

метре). В норме весь препарат задерживается в легких, так как микросферы не способны пройти сквозь легочные капилляры нормального диаметра. При ГПС часть макроагрегата проникает сквозь расширенные капилляры легких и попадает в капилляры головного мозга, почек и селезенки, что и регистрируется прибором [37, 38]. Допустимо внелегочное накопление препарата (фракция шунтирования) не более 6% [39].

Контрастная ангиография сосудов легких позволяет визуализировать крупные макроскопические артериовенозные шунты, которые сразу могут быть эмболизированы. Однако метод инвазивен и менее чувствителен, чем ЭхоКГ с контрастом и ПС [40].

Функция внешнего дыхания, рентгенография и компьютерная томография легких не выявляют изменений, характерных для ГПС, и используются для исключения сопутствующей патологии легких [1].

Лечение

Фармакологическая терапия

Несмотря на проведение многочисленных исследований, эффективные методы консервативной терапии ГПС до сих пор не найдены. Препараты соматостатин, алмитрин, индометацин, норфлоксацин, L-NAME (N-nitro-L-arginine methyl ester) и аспирин не продемонстрировали эффекта [41, 42]. Препарат пентоксифиллин оказался эффективен в отношении показателей оксигенации, однако размер исследовательской группы был слишком мал для получения однозначных выводов [43, 55]. Осуществлялись попытки использовать препарат метиленовый синий после ТП для снижения гипоксии, что приведено в описании одного клинического случая [44].

Исследуется влияние розувастатина и антител к ФНО на ангиогенез и вазодилатацию. В эксперименте на животных было продемонстрировано снижение альвеолярно-артериального кислородного градиента, плазменной концентрации ФНО, NO и эндотоксинов [45–47].

Трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt)

Метод TIPS применяют для купирования портальной гипертензии и профилактики ее осложнений. Влияние процедуры на течение ГПС неоднозначно: имеются описания случаев как улучшения симптоматики, так и отсутствия

изменений [48, 49]. Шунтирование рекомендуется применять для лечения портальной гипертензии. Процедура может положительно влиять на состояние пациентов с ГПС, благодаря устранению и предотвращению осложнений портальной гипертензии, которые ухудшают прогноз независимо от течения ГПС [50].

Эмболизация легочных артерий

Одним из перспективных методов паллиативного лечения ГПС является эмболизация легочных артерий. Уменьшение количества артериовенозных шунтов позволяет улучшить оксигенацию и состояние больного [18]. Многие авторы считают эмболизацию ведущим методом лечения ГПС первого типа как до, так и после ТП [40]. Ранее считалось, что эта процедура может помочь только при втором типе ГПС, т.е. при локальной дилатации ветвей легочных артерий. В последние годы появились единичные сообщения об успешном применении данной методики у пациентов с первым типом ГПС (диффузная дилатация артериол). Описаний клинических случаев использования эмболизации легочных артерий при ГПС недостаточно, чтобы рекомендовать методику для применения в качестве рутинного метода лечения ГПС как первого, так и второго типа [40, 51, 52].

Трансплантация печени

Пациенты с тяжелой гипоксемией при ГПС ($PaO_2 < 60$ мм рт.ст.) должны рассматриваться в качестве кандидатов на ТП, при этом они должны иметь приоритет в Листе ожидания [41]. При исходно тяжелой гипоксемии ($PaO_2 < 45–50$ мм рт.ст.) возможно усугубление симптоматики в раннем послеоперационном периоде, а частота неблагоприятных исходов становится выше [53, 54]. Пятилетняя выживаемость пациентов с ГПС после ТП составляет 76% по сравнению с 26% при естественном течении болезни, поэтому ГПС является отдельным показанием для пересадки даже при компенсированном циррозе печени и низком MELD [41, 55].

Дополнительные баллы к MELD

По данным исследования Pascasio et al., наличие ГПС ведет к увеличению летальности в Листе ожидания [56]. Учитывая плохой прогноз пациентов с ГПС, многие центры в таких случаях практикуют присвоение им дополнительных баллов в Листе ожидания (22 балла) [41]. Данная система позволяет уменьшить время ожидания

донорского органа и летальность у пациентов с этим тяжелым осложнением [41]. Стадия заболевания не влияет на послеоперационный прогноз, однако тяжелая гипоксия является фактором риска высокой летальности после ТП [54, 57]. Предоставление приоритета позволяет предотвратить прогрессирование заболевания и таким образом уменьшить раннюю послеоперационную летальность. Очевидно, что тщательный регулярный мониторинг степени гипоксемии является обязательным в Листе ожидания [54].

Особенности операции

Наиболее важной проблемой анестезиологического пособия пациентам с ГПС во время ТП является поддержание удовлетворительной артериальной оксигенации. Даже при тяжелой гипоксемии у большинства больных PaO_2 существенно повышается при дыхании 100% кислородом [19].

Изучалось влияние выбора метода анестезии (ингаляционной или внутривенной) при ГПС. Различий в уровне оксигенации через 30 минут после индукции анестезии получено не было [58].

Учитывая явление ортодезоксии, строгое горизонтальное положение во время операции может быть предпочтительным для пациентов с ГПС [41].

Послеоперационное ведение

В первые часы после трансплантации гипоксия может усугубляться по причине негативных эффектов наркотических анальгетиков, седации, травмы передней брюшной стенки, перегрузки объемом, ателектаза и т.д. Начало функционирования трансплантата, резкое исчезновение портальной гипертензии и прерывание патофизиологического процесса, являющегося причиной легочной вазодилатации, могут приводить к спазму легочных артерий и нарушать вентиляционно-перфузионное соотношение [59].

Ранняя экстубация после ТП с переходом на дыхание 100% кислородом с помощью маски или назальных канюль рекомендуется для снижения частоты вентилятор-ассоциированной пневмонии [41]. У пациентов с гипоксемией возможно успешное применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с понижением давления в дыхательных путях (airway pressure release ventilation – APRV), неинвазивной вентиляции легких, эндотрахеальной оксигенотерапии для поддержания $\text{SpO}_2 \geq 85\%$ [22]. Преимущество последней, по мнению авторов, заключается в

значительном снижении потребности в кислороде и ранней послеоперационной активизации больных [60]. Описаны случаи применения ингаляций NO, эпопростенола, метиленового синего, эмболизации ветвей легочной артерии с положительным эффектом [61]. Пролонгированная (до 14 суток) ингаляция NO может увеличивать оксигенацию в послеоперационном периоде за счет улучшения перфузии вентилируемых частей легких без повышения кровотока через внутрилегочные шунты [62, 63]. Метиленовый синий, вызывая сужение сосудов участков легких с нарушенной вентиляцией, также может увеличивать PaO_2 [44]. Рекомендуются использование позиции Тренделенбурга, ранняя активизация в пределах постели [41].

В случае тяжелой рефрактерной гипоксемии в послеоперационном периоде у пациентов с ГПС предлагается применять вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ВВ-ЭКМО). Это может способствовать их раннему освобождению от кислородной поддержки и, как следствие, предотвращению использования длительной седации, а также уменьшению риска связанных с ней осложнений. С другой стороны, применение ВВ-ЭКМО само по себе несет риски осложнений [61, 64].

Результаты

Несмотря на изменение приоритетной политики, достижения в анестезиологической и хирургической технике, уровень периоперационной летальности при трансплантации по поводу ГПС остается высоким: от 8,5 до 29% [65–67].

Ведущим фактором повышения периоперационной летальности является тяжесть гипоксемии. Интраоперационное PaO_2 менее 50 мм рт.ст. в сочетании с фракцией шунтирования макроагрегированного альбумина более 20% служат факторами риска ранней послеоперационной смерти [53, 67]. Результаты исследования базы данных UNOS демонстрируют, что критическим является снижение PaO_2 менее 44 мм рт.ст. Ниже приведены сводные данные различных центров, касающихся результатов ТП у пациентов с ГПС, с градацией по медиане PaO_2 (табл.). Goldberg et al. провели анализ более 700 трансплантаций при ГПС и вычислили выживаемость пациентов в зависимости от степени гипоксемии [54]. При PaO_2 более 50 мм рт.ст. прогнозы весьма оптимистичны: после ТП симптомы полностью исчезают у большинства больных [56].

Таблица. Однолетняя выживаемость пациентов с гепатопульмональным синдромом после трансплантации печени

Автор исследования	Число пациентов	Медиана PaO ₂ на момент ТП, мм рт.ст.	Однолетняя выживаемость, %	Ссылка
V.N. Iyer et al.	49	50	83	[57]
C. Taille et al.	23	52	91,3	[66]
M.R. Arguedas et al.	24	54	71	[67]
M.J. Krowka et al.	32	55	84,4	[68]
K.L. Swanson et al.	24	57	79	[69]
M. Deberaldini et al.	25	74,9	68	[70]
J.M. Pascasio et al.	49	77	77,6	[56]
S. Gupta et al.	14	50,7	93%	[71]
D.S. Goldberg et al.	739	41,0	84,4	[54]
		50,3	91,8	
		57,0	92,5	
		66,3	84,8	

Клиническое течение раннего послеоперационного периода может быть разным, однако к 6 месяцам после ТП показатели SpO₂ у большинства больных увеличиваются. Оксигенотерапия может быть прекращена, когда сатурация превысит 88% (в покое, при нагрузке и во сне) [41]. По результатам исследования, проведенного Gupta et al., медиана срока прекращения кислородной поддержки составила 130 суток (от 9 до 700 суток), а к 6-му месяцу наблюдения 75% больных в кислородотерапии не нуждались.

Клинический пример

Пациент 14 лет. Диагноз: «ГПС и цирроз печени неясной этиологии». Известно, что первым симптомом заболевания были телеангиэктазии на коже лица, появившиеся в возрасте 3 лет. Однако заболевание печени было выявлено только через 4 года. Был установлен диагноз «цирроз печени в исходе болезни Рандю–Ослера с синдромом портальной гипертензии (ВРВП II ст., гепатоспленомегалия), печеночно-клеточной недостаточностью (гипопротромбинемия), асцитом».

Болезнь Рандю–Ослера – заболевание, характеризующееся трансформацией мелких сосудов в множественные телеангиэктазии на коже, слизистых и серозных оболочках, артериовенозные шунты во внутренних органах и аневризмы. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и проявляется кровоточивостью при повреждении стенок сосудистых образований. Этот диагноз был поставлен на основании сочетания клинических признаков: телеангиэктазии и болезнь печени. Однако ни случаев заболевания в семье пациента, ни признаков сосудистых новообразований в легких при компьютерной томографии (КТ) выявлено не было.

Первые признаки гипоксии были отмечены в возрасте 11 лет, когда ребенок стал жаловаться на одышку при физической нагрузке. Постепенно одышка стала нарастать, через год потребовалось применение оксигенотерапии в интермиттирующем режиме днем и во время сна. Вскоре была выявлена печеночно-клеточная недостаточность, и пациент был направлен в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова, где подтверждено наличие гипоксемии (SpO₂ – 65% при дыхании атмосферным воздухом). При осмотре обращали на себя внимание множественные яркие звездчатые телеангиэктазии, акроцианоз конечностей и носогубного треугольника, пальцы в форме барабанных палочек, ногти в форме часовых стекол. С помощью скинтиграфии с макроагрегатами альбумина, меченными ^{99m}Tc, выявлено шунтирование крови справа налево. Врожденные пороки сердца исключены при ЭхоКГ. Выполнена КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости: патологии легких не выявлено, диагностировано расширение воротной и селезеночной вен, спленомегалия. Поскольку, несмотря на проведение дополнительно обследования, причины развития цирроза печени установить не удалось, диагноз был сформулирован как «цирроз печени неясной этиологии класса А по шкале Child–Pugh, MELD10. Гепатопульмональный синдром». Пациент находился на интермиттирующей кислородотерапии в домашних условиях, удовлетворительно перенося снижение SpO₂ до 70% при дыхании атмосферным воздухом в течение нескольких часов. При измерении газов артериальной крови отмечено падение PaO₂ ниже 50 мм рт.ст.

Известно, что снижение PaO₂ менее 50 мм рт.ст. у пациентов с ГПС является фактором риска смерти после ТП. С другой стороны, прогноз этих больных при естественном течении заболевания плохой. Поэтому на консилиуме было принято решение

включить пациента в Лист ожидания ТП. За время наблюдения эпизодов декомпенсации цирроза печени не отмечено, но гипоксия прогрессировала (минимальная SpO_2 – 59%). Индекс Karnofsky составлял 50%. Несмотря на низкий показатель MELD, пациент получил приоритет в очередности трансплантации.

15 мая 2014 г. выполнена трансплантация целой трупной печени по методике piggy-back от донора, соответствующего стандартным критериям (оперировал профессор Я.Г. Мойсюк). При морфологическом исследовании тканей удаленной печени были выявлены признаки цирроза в исходе аутоиммунного гепатита.

Несмотря на обоснованные опасения, критических осложнений во время операции отмечено не было. Минимальное PaO_2 при ИВЛ во время наркоза составило 66 мм рт.ст., наименьшая SpO_2 – 91%. Пациент был переведен в отделение реанимации и экстубирован в течение первых суток с SpO_2 87% при постоянном дыхании кислородом 10–12 литров в минуту. Субъективно больной отметил ухудшение состояния по сравнению с дооперационным периодом. Индекс Karnofsky составлял 30%. В связи с быстрым развитием одышки даже в покое кислородотерапию проводили непрерывно. Ходьба, длительные перерывы в дыхании кислородом, возможные до операции, стали недоступны пациенту. Однако без какого-либо терапевтического и хирургического лечения с течением времени гипоксемия стала регрессировать и через 12 месяцев достигла дооперационного уровня (рис. 2). Соответственно степени гипоксии, состояние и самочувствие ребенка улучшились. Несмотря на непереносимость физической нагрузки, стали возможными уход за собой, передвижение в пределах комнаты при дыхании атмосферным воздухом.

Через год после трансплантации выполнена повторная сцинтиграфия с меченым альбумином. Отмечено снижение шунтирования в 4 раза, однако полного исчезновения шунтирования не произошло (рис. 3).

К 1,5 годам после трансплантации для пациента стало возможным обходиться без кислорода в течение нескольких часов, в том числе и при ходьбе, он вернулся к учебе в школе. Функция трансплантата сохраняется удовлетворительной, через 2,5 года после ТП качество жизни больного оценивается на 80% по шкале Karnofsky.

При дальнейшем наблюдении состояние пациента и функция трансплантата сохраняются удовлетворительными.

Заключение

ГПС является тяжелым осложнением болезни печени, для консервативной терапии которого эффективные методы не найдены. В клинической

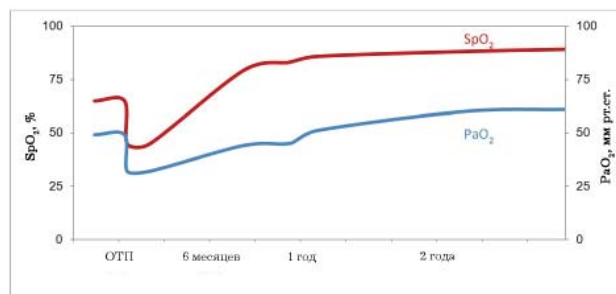


Рис. 2. Динамика сатурации кислородом гемоглобина (SpO_2) и парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2)

Примечание: ОТП – ортотопическая трансплантация печени.

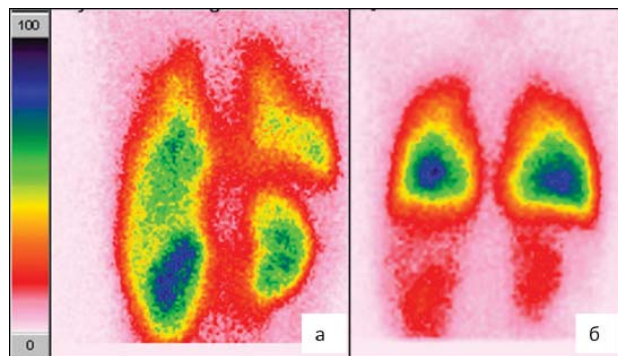


Рис. 3. Сцинтиграфия с микросферами альбумина, меченного ^{99m}Tc : а – до трансплантации печени: наблюдается относительно большое внелегочное накопление радиофармпрепарата; б – после трансплантации печени: отмечается значительное снижение шунтирования

практике и на экспериментальных моделях проводится исследование различных потенциально влияющих на патогенез ГПС препаратов, однако результаты этих исследований не позволяют рекомендовать ни одно из лекарственных средств.

Единственным эффективным методом лечения по-прежнему остается ТП. Пятилетняя выживаемость пациентов после ТП составляет 76%, что сравнимо с отдаленными результатами трансплантаций при других нозологиях. Однако больные с ГПС имеют более высокие риски смерти в периоперационном периоде.

Симптомы ГПС после трансплантации регрессируют во многих случаях, но при тяжелой и крайне тяжелой формах предсуществующего ГПС гипоксемия может усугубляться. Тяжелая гипоксия требует применения вспомогательных методов поддержки от неинвазивной вентиляции до ЭКМО.

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск консервативной терапии ГПС и профилактику осложнений в периоперационном периоде.

Литература

1. Aldenkortt F., Aldenkortt M., Caviezel L. et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (25): 8072–8081. PMID:25009379 DOI:10.3748/wjg.v20.i25.8072
2. Zhang Z., et al. Hepatopulmonary syndrome: the role of intra-abdominal hypertension and a novel mouse model. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (2): 768–773. PMID:24551301
3. Tumor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (10): 2586–2594. PMID:24627594 DOI:10.3748/wjg.v20.i10.2586
4. Tzovaras N., Stefanou A., Georgiadou S.P. et al. Reversion of severe hepatopulmonary syndrome in a non cirrhotic patient after corticosteroid treatment for granulomatous hepatitis: a case report and review of the literature. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (2): 336–339. PMID:16482641
5. Gupta D., Vijaya D.R., Gupta R. et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (12): 3395–3399. PMID:11774955 DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.05274.x
6. Sari S., Oguz D., Sucak T. et al. Hepatopulmonary syndrome in children with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension: a single-center experience. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57 (1): 175–178. PMID:21792618 DOI:10.1007/s10620-011-1832-6
7. De B.K., Sen S., Biswas P.K. et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology.* 2002; 122 (4): 897–903. PMID:11910341
8. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения. *РЖГТК.* 2008; 18 (1): 12–17.
9. Valenti A., Caimi G. Physiopathological, clinical and therapeutic aspects of hepatopulmonary syndrome. *Clin. Ter.* 2010; 161 (3): e123–128. PMID:20589345
10. Grace J.A., Angus P.W. Hepatopulmonary syndrome: update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28 (2): 213–219. DOI:10.1111/jgh.12061. PMID:23190201
11. Machicao V.I., Fallon M.B. Hepatopulmonary syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 33 (1): 11–16. PMID:22447256 DOI:10.1055/s-0032-1301730
12. Enache I., Oswald-Mammosser M., Woehl-Jaegle M.L. et al. Cirrhotic cardiomyopathy and hepatopulmonary syndrome: prevalence and prognosis in a series of patients. *Respir. Med.* 2013; 107 (7): 1030–1036. PMID:23615223 DOI:10.1016/j.rmed.2013.03.010
13. Valley M.A., Trotter J.F., Thomas D. et al. The relationship between hepatopulmonary syndrome and altitude. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 28 (3): 140–142. PMID:24619635
14. Gorgy A.I., Jonassaint N.L., Stanley S.E. et al. Hepatopulmonary Syndrome Is a Frequent Cause of Dyspnea in the Short Telomere Disorders. *Chest.* 2015; 148 (4): 1019–1026. PMID:26158642 DOI:10.1378/chest.15-0825
15. Roberts K.E., Kawut S.M., Krowka M.J. et al. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2010; 139 (1): 130–139. e24. PMID:20346360 DOI:10.1053/j.gastro.2010.03.044
16. Feng G., Rong H. The role of hemodynamic and vasoactive substances on hepatopulmonary syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (3): 380–386. PMID:24563438
17. Fritz J.S., Fallon M.B., Kawut S.M. Pulmonary vascular complications of liver disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (2): 133–143. PMID:23155142 DOI:10.1164/rccm.201209-1583CI
18. Khan A.N., Al-Jahdali H., Abdullah K. et al. Pulmonary vascular complications of chronic liver disease: Pathophysiology, imaging, and treatment. *Ann. Thorac. Med.* 2011; 6 (2): 57–65. PMID:21572693 DOI:10.4103/1817-1737.78412
19. Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome—a liver-induced lung vascular disorder. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (22): 2378–2387. PMID:18509123 DOI:10.1056/NEJMr0707185
20. Macedo L.G., Lopes E.P. Hepatopulmonary syndrome: an update. *Sao Paulo Med. J.* 2009; 127 (4): 223–230. PMID:20011928
21. Polavarapu N., Tripathi D. Liver in cardiopulmonary disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27 (4): 497–512. PMID:24090938 DOI:10.1016/j.bpg.2013.06.020
22. Chihara Y., Egawa H., Tsuboi T. et al. Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; 17 (2): 144–148. PMID:21280187 DOI:10.1002/lt.22207
23. Zhang J., Yang W., Luo B. et al. The role of CX(3)CL1/CX(3)CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *J. Hepatol.* 2012; 57 (4): 752–758. PMID:22659346 DOI:10.1016/j.jhep.2012.05.014
24. Zhang Z.J., Yang C.Q. Progress in investigating the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2010; 9 (4): 355–360. PMID:20688597
25. Cremona G., Higenbottam T.W., Mayoral V. et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (11): 1883–1885. PMID:8620957
26. Guo S.B., Duan Z.J., Li Q., Sun X.Y. Effects of heme oxygenase-1 on pulmonary function and structure in rats with liver cirrhosis. *Chin. Med. J. (Engl).* 2011; 124 (6): 918–922. PMID:21518603
27. Ali O.M., Agarwal A., Akram S. Platypnea orthodeoxia: a 'laid-back' case of dyspnoea. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013. PII:bcr2012007810. PMID:23362060 DOI:10.1136/bcr-2012-007810
28. Fallesen C.O., Sondergaard L., Nissen H. Platypnoea-orthodeoxia: a rare cause of severe dyspnoea. *Ugeskr. Laeger.* 2013; 175 (47A). PII:V11120636. PMID:25353093
29. Silverio Ade O., Guimarães D.C., Elias L.F. et al. Are the spider angiomas skin markers of hepatopulmonary syndrome? *Arq. Gastroenterol.* 2013; 50 (3): 175–179. PMID:24322187 DOI:10.1590/S0004-28032013000200031.
30. Gaber R., Ziada D.H., Kotb N.A. et al. Detection of hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis using 3D contrast echocardiography. *Arab. J. Gastroenterol.* 2012; 13 (1): 14–19. PMID:22560819 DOI:10.1016/j.ajg.2012.03.004
31. Porres-Aguilar M., Gallegos-Orozco J.F., Garcia H. et al. Pulmonary vascular complications in portal hypertension and liver disease: a concise review. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2013; 78 (1): 35–44. PMID:23369639 DOI:10.1016/j.

rgmx.2012.10.004

32. Awad Mel D., El-Arabi H.A., El-Sharouny K.A., Abo Dewan K.A. Diagnostic evaluation of hepatopulmonary syndrome in Egyptian children with chronic liver disease. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 2014; 44 (1): 97–112. PMID:24961015

33. Kochar R., Tanikella R., Fallon M.B. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56 (6): 1862–1868. PMID:21327708 DOI:10.1007/s10620-011-1600-7

34. Suceveanu A.I., Mazilu L., Tomescu D. et al. Screening of hepatopulmonary syndrome (HPS) with CEUS and pulse-oximetry in liver cirrhosis patients eligible for liver transplant. *Chirurgia (Bucur).* 2013; 108 (5): 684–688. PMID:24157113

35. Khabbaza J.E., Krasuski R.A., Tonelli A.R. Intrapulmonary shunt confirmed by intracardiac echocardiography in the diagnosis of hepatopulmonary syndrome. *Hepatology.* 2013; 58 (4): 1514–1515. PMID:23696309 DOI:10.1002/hep.26482

36. Fischer C.H., Campos O., Fernandes W.B. et al. Role of contrast-enhanced transesophageal echocardiography for detection of and scoring intrapulmonary vascular dilatation. *Echocardiography.* 2010; 27 (10): 1233–1237. PMID:20584052 DOI:10.1111/j.1540-8175.2010.01228.x

37. Porres-Aguilar M., Altamirano J.T., Torre-Delgadillo A. et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (125): 223–233. PMID:22941887 DOI:10.1183/09059180.00007211

38. El-Shabrawi M.H., Omran S., Wageeh S. et al. (99m)Tc-hexamethylpropylammonium macroaggregated albumin perfusion lung scan versus contrast enhanced echocardiography in the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with chronic liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22 (8): 1006–1012. PMID:20101183 DOI:10.1097/MEG.0b013e328336562e

39. Abrams G.A., Jaffe C.C., Hoffer P.B. et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1995; 109 (4): 1283–1288. PMID:7557096

40. Saad N.E., Lee D.E., Waldman D.L., Saad W.E. Pulmonary arterial coil embolization for the management of persistent type I hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2007; 18 (12): 1576–1580. PMID:18057294 DOI:10.1016/j.jvir.2007.08.008

41. Krowka M.J., Fallon M.B., Kawut S.M. et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation.* 2016; 100 (7): 1440–1452. PMID:27326810 DOI:10.1097/TP.0000000000001229

42. Gupta S., Faughnan M.E., Lilly L. et al. Norfloxacin therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8 (12): 1095–1098. PMID:20816858 DOI:10.1016/j.cgh.2010.08.011

43. Kianifar H.R., Khalesi M., Mahmoodi E., Afzal Aghaei M. Pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (35): 4912–4916. PMID:23002364 DOI:10.3748/wjg.v18.i35.4912

44. Roma J., Balbi E., Pacheco-Moreira L. et al. Methylene blue used as a bridge to liver transplantation postoperative recovery: a case report. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (2): 601–604. PMID:20304203 DOI:10.1016/j.transproceed.2010.01.003

45. Chang C.C., Wang S.S., Hsieh H.G. et al. Rosuvastatin improves hepatopulmonary syndrome through inhibition of inflammatory angiogenesis of lung. *Clin. Sci. (Lond).* 2015; 129 (6): 449–460. PMID:25940601 DOI:10.1042/CS20140622

46. Zhao Z., Liu L., Liu N. et al. The therapeutic effects of tumor necrosis factor- α monoclonal antibody on hepatopulmonary syndrome in rats. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2010; 26 (7): 657–659; 662. PMID:20619089

47. Huang X., Liu L.I., Liu N. Molecular mechanism of tumor necrosis factor- α monoclonal antibody in hepatopulmonary syndrome in rats. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2015; 23 (6): 458–463. PMID:26236934 DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.06.013

48. Wallace M.C., James A.L., Marshall M., Kontorinis N. Resolution of severe hepato-pulmonary syndrome following transjugular portosystemic shunt procedure. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012. PII:bcr0220125811. PMID:22669921 DOI:10.1136/bcr.02.2012.5811

49. Martinez-Palli G., Drake B.B., Garcia-Pagan J.C. et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (43): 6858–6862. PMID:16425397

50. Tsauo J., Weng N., Ma H. et al. Role of

Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in the Management of Hepatopulmonary Syndrome: A Systemic Literature Review. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2015; 26 (9): 1266–1271. PMID:26074026 DOI:10.1016/j.jvir.2015.04.017

51. Lee H.W., Suh K.S., Kim J. et al. Pulmonary artery embolotherapy in a patient with type I hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Korean J. Radiol.* 2010; 11 (4): 485–489. PMID:20592935 DOI:10.3348/kjr.2010.11.4.485

52. Grady K., Gowda S., Kingah P., Soubani A.O. Coil embolization of pulmonary arteries as a palliative treatment of diffuse type I hepatopulmonary syndrome. *Respir. Care.* 2015; 60 (2): e20–25. PMID:25185147 DOI:10.4187/respcare.03198

53. Nayyar D., Man H.S., Granton J., Gupta S. Defining and characterizing severe hypoxemia after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* 2014; 20 (2): 182–190. PMID:24142412 DOI:10.1002/lt.23776

54. Goldberg D.S., Krok K., Batra S. et al. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database. *Gastroenterology.* 2014; 146 (5): 1256–1265. e1. PMID:24412528 DOI:10.1053/j.gastro.2014.01.005

55. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J. Hepatol.* 2016; 64 (2): 433–485. PMID:26597456 DOI:10.1016/j.jhep.2015.10.006

56. Pascasio J.M., Grilo I., López-Pardo F.J. et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2014; 14 (6): 1391–1399. PMID:24730359 DOI:10.1111/ajt.12713

57. Iyer V.N., Swanson K.L., Cartin-Ceba R. et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology.* 2013; 57 (6): 2427–2435. PMID:22996424 DOI:10.1002/hep.26070

58. Fauconnet P., Klopfenstein C.E., Schiffer E. Hepatopulmonary syndrome: the anaesthetic considerations. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30 (12): 721–730. PMID:24161936 DOI:10.1097/EJA.0b013e3283365bb6f

59. Gomez F.P., Martínez-Palli G., Barberà J.A. et al. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology.* 2004; 40 (3): 660–666.

PMID:15349905 DOI:10.1002/hep.20358

- 60.** Udoji T.N., Berkowitz D.M., Bechara R.I. et al. The use of transtracheal oxygen therapy in the management of severe hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2013; 45 (9): 3316–3319. PMID:24182809 DOI:10.1016/j.transproceed.2013.05.007
- 61.** Nayyar D., Man H.S., Granton J. et al. Proposed management algorithm for severe hypoxemia after liver transplantation in the hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 (4): 903–913. PMID:25649047 DOI:10.1111/ajt.13177.
- 62.** Alexander J., Greenough A., Baker A. et al. Nitric oxide treatment of severe hypoxemia after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome: case report. *Liver Transpl. Surg.* 1997; 3 (1): 54–55. PMID:9377759
- 63.** Schiller O., Avitzur Y., Kadmon G. et al. Nitric oxide for post-liver-transplantation hypoxemia in pediatric hepatopulmonary syndrome: case report and review. *Pediatr. Transplant.* 2011; 15 (7): E130–134. PMID:20408994 DOI:10.1111/j.1399-3046.2010.01313.x

- 64.** Auzinger G., Willars C., Loveridge R. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia after liver transplantation in severe hepatopulmonary syndrome: a solution with pitfalls. *Liver Transpl.* 2014; 20 (9): 1141–1144. PMID:24916167 DOI:10.1002/lt.23926
- 65.** Park T.J., Ahn K.S., Kim Y.H. et al. Improved severe hepatopulmonary syndrome after liver transplantation in an adolescent with end-stage liver disease secondary to biliary atresia. *Clin. Mol. Hepatol.* 2014; 20 (1): 76–80. PMID:24757662 DOI:10.3350/cmh.2014.20.176
- 66.** Taille C., Cadranet J., Bellocq A. et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation.* 2003; 75 (9): 1482–1489. PMID:12792501 DOI:10.1097/01.TP.0000061612.78954.6C
- 67.** Arguedas M.R., Abrams G.A., Krowka M.J., Fallon M.B. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology.* 2003; 37 (1): 192–197. PMID:12500204 DOI:10.1053/jhep.2003.50023

- 68.** Krowka M.J., Mandell M.S., Ramsay M.A. et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl.* 2004; 10 (2): 174–182. PMID:14762853 DOI:10.1002/lt.20016
- 69.** Swanson K.L., Wiesner R.H., Krowka M.J. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology.* 2005; 41 (5): 1122–1129. PMID:15828054 DOI:10.1002/hep.20658
- 70.** Deberaldini M., Arcanjo A.B., Melo E. Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2008; 40 (10): 3512–3516. PMID:19100426 DOI:10.1016/j.transproceed.2008.08.134
- 71.** Gupta S., Castel H., Rao R.V. et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (2): 354–363. PMID:19775311 DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.02822.x

References

- 1.** Aldenkortt F., Aldenkortt M., Caviezel L., et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(25):8072–8081. PMID:25009379 DOI:10.3748/wjg.v20.i25.8072
- 2.** Zhang Z., et al. Hepatopulmonary syndrome: the role of intra-abdominal hypertension and a novel mouse model. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(2):768–773. PMID:24551301
- 3.** Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2586–2594. PMID:24627594 DOI:10.3748/wjg.v20.i10.2586
- 4.** Tzovaras N., Stefanos A., Georgiadou S.P., et al. Reversion of severe hepatopulmonary syndrome in a non cirrhotic patient after corticosteroid treatment for granulomatous hepatitis: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2006;12(2):336–339. PMID:16482641
- 5.** Gupta D., Vijaya D.R., Gupta R., et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(12):3395–3399.

- PMID:11774955 DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.05274.x
- 6.** Sari S., Oguz D., Sucak T., et al. Hepatopulmonary syndrome in children with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension: a single-center experience. *Dig Dis Sci.* 2012;57(1):175–1781. PMID:21792618 DOI:10.1007/s10620-011-1832-6
- 7.** De B.K., Sen S., Biswas P.K., et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology.* 2002;122(4):897–903. PMID:11910341
- 8.** Ivashkin V.T., Morozova M.A., Maevskaya M.V. Hepatopulmonary syndrome: diagnosis, pathogenesis, clinical symptoms and treatment methods. *RZhGGK.* 2008;18(1):12–17. (In Russian).
- 9.** Valenti A., Caimi G. Physiopathological, clinical and therapeutic aspects of hepatopulmonary syndrome. *Clin Ter.* 2010;161(3):e123–128. PMID:20589345
- 10.** Grace J.A., Angus P.W. Hepatopulmonary syndrome: update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *J Gastroenterol Hep-*

- atol.* 2013;28(2): 213–219. PMID:23190201 DOI:10.1111/jgh.12061
- 11.** Machicao V.I., Fallon M.B. Hepatopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(1):11–16. PMID:22447256 DOI:10.1055/s-0032-1301730
- 12.** Enache I., Oswald-Mammosser M., Woehl-Jaegle M.L., et al. Cirrhotic cardiomyopathy and hepatopulmonary syndrome: prevalence and prognosis in a series of patients. *Respir Med.* 2013;107(7):1030–1036. PMID:23615223 DOI:10.1016/j.rmed.2013.03.010
- 13.** Valley M.A., Trotter J.F., Thomas D., et al. The relationship between hepatopulmonary syndrome and altitude. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28(3):140–142. PMID:24619635
- 14.** Gorgy A.I., Jonassaint N.L., Stanley S.E., et al. Hepatopulmonary Syndrome Is a Frequent Cause of Dyspnea in the Short Telomere Disorders. *Chest.* 2015;148(4):1019–1026. PMID:26158642 DOI:10.1378/chest.15-0825
- 15.** Roberts K.E., Kawut S.M., Krowka M.J., et al. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology.*

- 2010;139(1):130–139.e24. PMID:20346360 DOI:10.1053/j.gastro.2010.03.044
16. Feng G., Rong H. The role of hemodynamic and vasoactive substances on hepatopulmonary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(3):380–386. PMID:24563438
17. Fritz J.S., Fallon M.B., Kawut S.M. Pulmonary vascular complications of liver disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(2):133–143. PMID:23155142 DOI:10.1164/rccm.201209-1583CI
18. Khan A.N., Al-Jahdali H., Abdullah K., et al. Pulmonary vascular complications of chronic liver disease: Pathophysiology, imaging, and treatment. *Ann Thorac Med.* 2011;6(2):57–65. PMID:21572693 DOI:10.4103/1817-1737.78412
19. Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome—a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2378–2387. PMID:18509123 DOI:10.1056/NEJMr0707185
20. Macedo L.G., Lopes E.P. Hepatopulmonary syndrome: an update. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(4):223–230. PMID:20011928
21. Polavarapu N., Tripathi D. Liver in cardiopulmonary disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(4):497–512. PMID:24090938 DOI:10.1016/j.bpg.2013.06.020
22. Chihara Y., Egawa H., Tsuboi T., et al. Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17(2):144–148. PMID:21280187 DOI:10.1002/lt.22207
23. Zhang J., Yang W., Luo B., et al. The role of CX(3)CL1/CX(3)CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol.* 2012;57(4):752–758. PMID:22659346 DOI:10.1016/j.jhep.2012.05.014
24. Zhang Z.J., Yang C.Q. Progress in investigating the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010;9(4):355–360. PMID:20688597
25. Cremona G., Higenbottam T.W., Mayoral V., et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J.* 1995;8(11):1883–1885. PMID:8620957
26. Guo S.B., Duan Z.J., Li Q., Sun X.Y. Effects of heme oxygenase-1 on pulmonary function and structure in rats with liver cirrhosis. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(6):918–922. PMID:21518603
27. Ali O.M., Agarwal A., Akram S. Platypnea orthodeoxia: a 'laid-back' case of dyspnoea. *BMJ Case Rep.* 2013;2013. PII:bcr2012007810. PMID:23362060 DOI:10.1136/bcr-2012-007810
28. Fallesen C.O., Sondergaard L., Nissen H. Platypnoea-orthodeoxia: a rare cause of severe dyspnoea. *Ugeskr Laeger.* 2013;175(47A). PII:V11120636. PMID:25353093
29. Silverio Ade O., Guimarães D.C., Elias L.F., et al. Are the spider angiomas skin markers of hepatopulmonary syndrome? *Arq Gastroenterol.* 2013;50(3):175–179. PMID:24322187 DOI:10.1590/S0004-28032013000200031
30. Gaber R., Ziada D.H., Kotb N.A., et al. Detection of hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis using 3D contrast echocardiography. *Arab J Gastroenterol.* 2012;13(1):14–19. PMID:22560819 DOI:10.1016/j.ajg.2012.03.004
31. Porres-Aguilar M., Gallegos-Orozco J.F., Garcia H., et al. Pulmonary vascular complications in portal hypertension and liver disease: a concise review. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78(1):35–44. PMID:23369639 DOI:10.1016/j.rgmx.2012.10.004
32. Awad Mel D., El-Arabi H.A., El-Sharnouby K.A., Abo Dewan K.A. Diagnostic evaluation of hepatopulmonary syndrome in Egyptian children with chronic liver disease. *J Egypt Soc Parasitol.* 2014;44(1):97–112. PMID:24961015
33. Kochar R., Tanikella R., Fallon M.B. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. *Dig Dis Sci.* 2011;56(6):1862–1868. PMID:21327708 DOI:10.1007/s10620-011-1600-7
34. Suceveanu A.I., Mazilu L., Tomescu D., et al. Screening of hepatopulmonary syndrome (HPS) with CEUS and pulse-oximetry in liver cirrhosis patients eligible for liver transplant. *Chirurgia (Bucur).* 2013;108(5):684–688. PMID:24157113
35. Khabbaza J.E., Krasuski R.A., Tonelli A.R. Intrapulmonary shunt confirmed by intracardiac echocardiography in the diagnosis of hepatopulmonary syndrome. *Hepatology.* 2013;58(4):1514–1515. PMID:23696309 DOI:10.1002/hep.26482
36. Fischer C.H., Campos O., Fernandes W.B., et al. Role of contrast-enhanced transesophageal echocardiography for detection of and scoring intrapulmonary vascular dilatation. *Echocardiography.* 2010;27(10):1233–1237. PMID:20584052 DOI:10.1111/j.1540-8175.2010.01228.x
37. Porres-Aguilar M., Altamirano J.T., Torre-Delgadillo A., et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev.* 2012;21(125):223–233. PMID:22941887 DOI:10.1183/09059180.000007211
38. El-Shabrawi M.H., Omran S., Wageeh S., et al. (99m)Technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan versus contrast enhanced echocardiography in the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(8):1006–1012. PMID:20101183 DOI:10.1097/MEG.0b013e328336562e
39. Abrams G.A., Jaffe C.C., Hoffer P.B., et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1995;109(4):1283–1288. PMID:7557096
40. Saad N.E., Lee D.E., Waldman D.L., Saad W.E. Pulmonary arterial coil embolization for the management of persistent type I hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(12):1576–1580. PMID:18057294 DOI:10.1016/j.jvir.2007.08.008
41. Krowka M.J., Fallon M.B., Kawut S.M., et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation.* 2016;100(7):1440–1452. PMID:27326810 DOI:10.1097/TP.0000000000001229
42. Gupta S., Faughnan M.E., Lilly L., et al. Norfloxacin therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(12):1095–1098. PMID:20816858 DOI:10.1016/j.cgh.2010.08.011
43. Kianifar H.R., Khalesi M., Mahmoodi E., Afzal Aghaei M. Pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18(35):4912–4916. PMID:23002364 DOI:10.3748/wjg.v18.i35.4912
44. Roma J., Balbi E., Pacheco-Moreira L., et al. Methylene blue used as a bridge to liver transplantation postoperative recovery: a case report. *Transplant Proc.* 2010;42(2):601–604. PMID:20304203 DOI:10.1016/j.transproceed.2010.01.003
45. Chang C.C., Wang S.S., Hsieh H.G., et al. Rosuvastatin improves hepatopulmonary syndrome through inhibition of inflammatory angiogenesis of lung. *Clin Sci (Lond).* 2015;129(6):449–

460. PMID:25940601 DOI:10.1042/CS20140622
46. Zhao Z., Liu L., Liu N., et al. The therapeutic effects of tumor necrosis factor- α monoclonal antibody on hepatopulmonary syndrome in rats. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2010;26(7):657–659;662. PMID:20619089
47. Huang X., Liu L.I., Liu N. Molecular mechanism of tumor necrosis factor- α monoclonal antibody in hepatopulmonary syndrome in rats. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2015;23(6):458–463. PMID:26236934 DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.06.013
48. Wallace M.C., James A.L., Marshall M., Kontorinis N. Resolution of severe hepatopulmonary syndrome following transjugular portosystemic shunt procedure. *BMJ Case Rep*. 2012;2012. PII:bcr0220125811. PMID:22669921 DOI:10.1136/bcr.2012.5811
49. Martinez-Palli G., Drake B.B., Garcia-Pagan J.C., et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2005;11(43):6858–6862. PMID:16425397
50. Tsauo J., Weng N., Ma H., et al. Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in the Management of Hepatopulmonary Syndrome: A Systemic Literature Review. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(9):1266–1271. PMID:26074026 DOI:10.1016/j.jvir.2015.04.017
51. Lee H.W., Suh K.S., Kim J., et al. Pulmonary artery embolotherapy in a patient with type I hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Korean J Radiol*. 2010;11(4):485–489. PMID:20592935 DOI:10.3348/kjr.2010.11.4.485
52. Grady K., Gowda S., Kingah P., Soubani A.O. Coil embolization of pulmonary arteries as a palliative treatment of diffuse type I hepatopulmonary syndrome. *Respir Care*. 2015;60(2):e20–25. PMID:25185147 DOI:10.4187/respcare.03198
53. Nayyar D., Man H.S., Granton J., Gupta S. Defining and characterizing severe hypoxemia after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl*. 2014;20(2):182–190. PMID:24142412 DOI:10.1002/lt.23776
54. Goldberg D.S., Krok K., Batra S., et al. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1256–1265. e1. PMID:24412528 DOI:10.1053/j.gastro.2014.01.005
55. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433–485. PMID:26597456 DOI:10.1016/j.jhep.2015.10.006
56. Pascasio J.M., Grilo I., López-Pardo F.J., et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1391–1399. PMID:24730359 DOI:10.1111/ajt.12713
57. Iyer V.N., Swanson K.L., Cartin-Ceba R., et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology*. 2013;57(6):2427–2435. PMID:22996424 DOI:10.1002/hep.26070
58. Fauconnet P., Klopfenstein C.E., Schiffer E. Hepatopulmonary syndrome: the anaesthetic considerations. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(12):721–730. PMID:24161936 DOI:10.1097/EJA.0b013e328365bb6f
59. Gomez F.P., Martínez-Palli G., Barberà J.A., et al. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2004;40(3):660–666. PMID:15349905 DOI:10.1002/hep.20358
60. Udoji T.N., Berkowitz D.M., Bechara R.I., et al. The use of transtracheal oxygen therapy in the management of severe hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(9):3316–3319. PMID:24182809 DOI:10.1016/j.transproceed.2013.05.007
61. Nayyar D., Man H.S., Granton J., et al. Proposed management algorithm for severe hypoxemia after liver transplantation in the hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant*. 2015;15(4):903–913. PMID:25649047 DOI:10.1111/ajt.13177
62. Alexander J., Greenough A., Baker A., et al. Nitric oxide treatment of severe hypoxemia after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome: case report. *Liver Transpl Surg*. 1997;3(1):54–55. PMID:9377759
63. Schiller O., Avitzur Y., Kadmon G., et al. Nitric oxide for post-liver-transplantation hypoxemia in pediatric hepatopulmonary syndrome: case report and review. *Pediatr Transplant*. 2011;15(7):E130–134. PMID:20408994 DOI:10.1111/j.1399-3046.2010.01313.x
64. Auzinger G., Willars C., Loveridge R., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia after liver transplantation in severe hepatopulmonary syndrome: a solution with pitfalls. *Liver Transpl*. 2014;20(9):1141–1144. PMID:24916167 DOI:10.1002/lt.23926
65. Park T.J., Ahn K.S., Kim Y.H., et al. Improved severe hepatopulmonary syndrome after liver transplantation in an adolescent with end-stage liver disease secondary to biliary atresia. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(1):76–80. PMID:24757662 DOI:10.3350/cmh.2014.20.176
66. Taille C., Cadranet J., Bellocq A., et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation*. 2003;75(9):1482–1489. PMID:12792501 DOI:10.1097/01.TP.0000061612.78954.6C
67. Arguedas M.R., Abrams G.A., Krowka M.J., Fallon M.B. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology*. 2003;37(1):192–197. PMID:12500204 DOI:10.1053/jhep.2003.50023
68. Krowka M.J., Mandell M.S., Ramsay M.A., et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl*. 2004;10(2):174–182. PMID:14762853 DOI:10.1002/lt.20016
69. Swanson K.L., Wiesner R.H., Krowka M.J. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(5):1122–1129. PMID:15828054 DOI:10.1002/hep.20658
70. Deberaldini M., Arcanjo A.B., Melo E. Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(10):3512–3516. PMID:19100426 DOI:10.1016/j.transproceed.2008.08.134
71. Gupta S., Castel H., Rao R.V., et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant*. 2010;10(2):354–363. PMID:19775311 DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.02822.x