

Сложные взаимоотношения между хронической болезнью печени и легочной патологией

Печень играет главную роль в гомеостазе, поэтому ее поражение неизбежно сопровождается негативным воздействием на многие органы, включая легкие. Легочные осложнения могут развиваться в результате заболеваний печени любой этиологии и представлять широкую и неоднородную группу состояний с различными механизмами патогенеза.

Гепатопульмональный синдром (ГПС) и портопульмональная гипертензия (ППГ) могут быть проявлениями сниженного печеночного клиренса или повышенной продукции в печени циркулирующих медиаторов, в частности цитокинов и факторов роста. У таких пациентов легочным осложнениям часто не уделяют надлежащего внимания, так как возникновение респираторных симптомов связывают с асцитом, анемией и миодистрофией. В то же время дефицит α_1 -анти трипсина (ДДАТ) и муковисцидоз, являющиеся врожденными заболеваниями, а также саркоидоз, этиология которого не установлена, могут первично поражать легкие и печень (так называемую гепатопульмональную ось). Аутоиммунные болезни печени также могут осложняться диффузным поражением легочной паренхимы. Некоторые лекарственные препараты обладают потенциальной легочной и печеночной токсичностью. В таблице 1 представлены две группы патологий легких и печени: заболевания, являющиеся осложнением хронической

болезни печени (ХБП), и заболевания, развивающиеся в результате одновременного поражения печени и легких как проявление общего патологического процесса; в таблице 2 приведены основные исследования, применяющиеся в дифференциальной диагностике указанных состояний. Знание этих взаимосвязей является необходимым условием своевременной диагностики и назначения лечения, требующих мультидисциплинарного подхода с участием пульмонолога, гепатолога, а в особо тяжелых случаях и трансплантолога.

Гепатопульмональный синдром

Под ГПС понимают наличие у пациента совокупности трех патологических состояний: заболевания печени, внутрилегочной вазодилатации на капиллярном и прекапиллярном уровнях и сниженного насыщения артериальной крови кислородом. ГПС чаще всего определяется у пациентов с циррозом — заболеванием, характеризующимся гипердинамическим кровообращением, — однако этот синдром может развиваться при заболеваниях печени различной этиологии независимо от наличия ППГ. Кроме того, ГПС развивается не обязательно на поздних стадиях заболевания печени и может усугубляться независимо от печеночной функции.

Ведущим патогенетическим фактором внутрилегочной вазодилатации считается повышение продукции эндогенного оксида азота (NO). У пациентов с ГПС уровни NO в выдыхаемом воздухе повышены, но могут нормализоваться после трансплантации печени. В экспериментальных моделях на животных показано, что эндотелин-1 и фактор некроза опухоли альфа также могут принимать участие в регуляции тонуса легочных сосудов. В качестве дополнительных факторов внутрилегочной вазодилатации при ГПС рассматриваются ангиогенез, ремоделирование сосудов, формирование артериовенозных шунтов в легких и портопульмональных венозных анастомозов. Независимо от причинного фактора легочная вазодилатация делает возможным быстрое или прямое прохождение смешанной венозной крови по легочным венам. Последующее нарушение оксигенации

развивается в результате несоответствия между вентиляцией и перфузией, которое характеризуется повышенным кровотоком и сохраненной альвеолярной вентиляцией при подавленной гипоксической вазоконстрикции. В этом отношении альвеолярно-артериальный градиент давления кислорода ≥ 15 или ≥ 20 мм рт. ст. у пациентов старше 64 лет является очень чувствительным ранним признаком снижения насыщения артериальной крови кислородом при ГПС, поскольку этот градиент может повышаться до того, как парциальное давление кислорода в артериальной крови будет ниже нормы. Кроме того, диффузионная способность легких относительно монооксида углерода (СО) часто снижена вследствие увеличения альвеолярно-капиллярной поверхности настолько, что нарушается баланс между СО и гемоглобином.

Краткая формула для расчета альвеолярно-артериального градиента давления кислорода ($PAO_2 - PaO_2$):

$$(PAO_2 - PaO_2) = [FIO_2(P_{atm} - P_{H_2O}) - PaCO_2/RER] - PaO_2$$

где FIO_2 — парциальное давление кислорода на вдохе; PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови; PAO_2 — парциальное давление кислорода в альвеолах; P_{H_2O} — парциальное давление водяного пара, RER — коэффициент газообмена (считается равным 0,8).

Помимо признаков и симптомов ХБП, у пациентов с ГПС обычно наблюдаются одышка и прогрессирующий цианоз. Всегда следует исключать другие причины респираторных симптомов, так как хроническая обструктивная болезнь легких и легочный фиброз сосуществуют примерно у трети больных с ГПС. К характерным (но не патогномичным) признакам ГПС относятся диспноэ (платипноэ) и гипоксемия (ортодоксия), которые усугубляются в вертикальном положении и уменьшаются в положении лежа, что связано с увеличением кровотока через расширенные сосуды основной легких под действием силы тяжести.

При соответствующей клинической картине (т. е. у пациентов с заболеванием печени и гипоксемией без значимой кардиопульмональной патологии) диагноз ГПС устанавливается после подтверждения дилатации легочных сосудов. Для уточнения тяжести ГПС необходимо определение парциального давления газов в артериальной крови в покое при дыхании обычным воздухом в положении сидя. Золотым стандартом диагностики ГПС является контрастная трансторакальная эхокардиография после введения взболтанного вручную физиологического раствора — чувствительный и неинвазивный метод, позволяющий выявить легочную вазодилатацию. В норме микропузырьки воздуха физиологически задерживаются и абсорбируются в альвеолах во время первого прохождения и не должны появляться в левом предсердии. Позднее появление микропузырьков в левых камерах сердца (визуализируемых после >3 сердечных циклов) свидетельствует об их прохождении через патологически расширенные легочные сосуды. И наоборот, немедленное появление микропузырьков в левом предсердии позволяет заподозрить внутрисердечный право-левый шунт. В качестве альтернативы контрастной эхокардиографии можно использовать скинтиграфическое парфузионное сканирование. В норме макроагрегаты меченого технецием-99 альбумина, имеющие диаметр >20 мкм, задерживаются в малом круге кровообращения. При наличии сердечного правого шунта или внутривенной

вазодилатации захват макроагрегатов меченого альбумина наблюдается в других органах, в частности в головном мозге, почках и селезенке.

В настоящее время единственным консервативным методом лечения ГПС является оксигенотерапия. На сегодня ни в одном из исследований, оценивавших лекарственные препараты различных классов, в том числе бета-блокаторы, ингибиторы циклооксигеназы, системные кортикостероиды, циклофосфамид, ингаляционный NO и ингибиторы NO, не было продемонстрировано устойчивого улучшения насыщения крови кислородом и снижения легочной вазодилатации. У пациентов с тяжелой и рефрактерной гипоксемией методом выбора является ортотопическая трансплантация печени (ОТП); после вмешательства частота полного разрешения ГПС превышает 80%. Больные с ГПС имеют высокий приоритет в списке ожидающих трансплантации, так как доказано, что исход ОТП может ухудшаться с прогрессированием заболевания. В отсутствие возможности проведения ОТП прогноз ГПС является неблагоприятным: смертность, как правило, в результате осложнений заболевания печени, а не вследствие первичного легочного события, составляла 41% при среднем периоде наблюдения 2,5 года.

Портопульмональная гипертензия

ППГ, определяемая как сочетание легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) с портальной гипертензией (ПГ), гемодинамически характеризуется повышением легочного артериального давления (>25 мм рт. ст. в покое или >30 мм рт. ст. во время физической нагрузки), повышенным сосудистым сопротивлением в легких (>240 дин/см⁻⁵) и давлением заклинивания легочной артерии <15 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца. Заболевание часто классифицируют на основании легочного артериального давления: легкое (>25- <35 мм рт. ст.), средней тяжести (≥ 35 - <45 мм рт. ст.) и тяжелое (≥ 45 мм рт. ст.).

Распространенность ЛАГ у пациентов с заболеваниями печени значительно варьирует. Кроме того, несмотря на то что ЛАГ выявляется у 16% пациентов, направляемых на ОТП, корреляция между тяжестью печеночной дисфункции / повышенным давлением в портальной вене и тяжестью ЛАГ прослеживается слабо. Это заболевание встречается и у больных с внепеченочной патологией, однако в отношении развития ППГ легочная артериальная гипертензия является *conditio sine qua non*¹, при этом наиболее частым причинным заболеванием выступает цирроз печени.

ЛАГ возникает вследствие повышенной сосудистой сопротивляемости, которая, в свою очередь, является результатом вазоконстрикции и ремоделирования сосудов легких. В то же время связь между ПГ и ЛАГ не совсем понятна. Отягощающими факторами могут выступать перегрузка объемом внутренних органов и гиперемия стенки кишечника, сопровождающаяся высвобождением эндотоксинов и цитокинов. Кроме того, через порто-системные шунты или вследствие печеночной дисфункции патологически высокие уровни вазоконстрикторов могут достигать малого круга кровообращения, что усугубляет сосудистые нарушения, свойственные ППГ.

Продолжение на стр. 36.

¹ Непременное условие [лат.].

Заболевания гепатопульмональной оси
Легочные осложнения хронической болезни печени
• Гепатопульмональный синдром
• Портопульмональная гипертензия
• Первичный билиарный цирроз
• Поражение легких и плевры вследствие абсцесса печени, вызванного <i>Entamoeba histolytica</i>
• Легочные осложнения противовирусной терапии
• HCV-ассоциированное поражение легких
Заболевания с печеночными и легочными проявлениями
• Саркоидоз
• Хронический гранулематоз
• Дефицит α_1 -анти трипсина
• Муковисцидоз
• Наследственная геморрагическая телеангиэктазия
• Эхинококкоз
• Побочные реакции на лекарственные препараты

Таблица 2. Дифференциальная диагностика легочных осложнений некоторых заболеваний печени			
ГПС	ППГ	ПБЦ	Саркоидоз
Симптомы			
• Платипноэ • Отроексия • Снижение насыщения артериальной крови кислородом	• Общая слабость • Одышка при физической нагрузке • Боль в груди • Ортопноэ • Правожелудочковая недостаточность	• Общая слабость • Зуд • Гиперпигментация	• Общая слабость • Одышка • Сухой кашель • Боль в груди
Диагностические исследования			
• Анализ газового состава артериальной крови (в положении стоя и лежа) • Сниженная способность к диффузии СО • Трансторакальная ЭхоКГ с контрастированием • Сканирование макроагрегированного альбумина, меченого ^{99m} Tc	• Катетеризация правого желудочка • Трансторакальная ЭхоКГ	• Повышенный уровень щелочной фосфатазы в сыворотке • Сывороточные АМА в титрах $\geq 1/40$ • Холангиография и биопсия печени — у АМА-отрицательных пациентов	• Клиническая картина соответствует результатам радиологических исследований • Исключение других причин гранулематозного воспаления • Гистологическое подтверждение неказеозных эпителиоидных гранул

П. Спаниоло, Л. Ричельди, Италия; С. Зейцем, Германия; Р.М. дю Буа, США

Сложные взаимоотношения между хронической болезнью печени и легочной патологией

Продолжение. Начало на стр. 35.

Гистологически ППГ характеризуется пролиферацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток в легких, вызывающей тромбозы *in situ*, и плексогенной артериопатией, не отличимой от наблюдающейся при первичной (идиопатической) ЛАГ. Несмотря на близкое сходство, идиопатическая ЛАГ и ППГ имеют разные предрасполагающие факторы, так как генетические ассоциации, наблюдаемые при одном состоянии, отсутствуют при другом. Недавно была установлена связь генетических вариаций передачи сигналов эстрогенами и регуляторов роста клеток с риском развития ППГ, однако это требует подтверждения в более крупном исследовании. По некоторым данным, принадлежность к женскому полу также может выступать фактором повышенного риска развития ППГ.

Самой частой респираторной жалобой у пациентов с ППГ является одышка в покое или при физической нагрузке. Кроме того, могут появляться общая слабость, боль в груди и обмороки. К физикальным признакам, характерным для ЛАГ, относятся расширение яремных вен, увеличенный легочный компонент II сердечного тона и трикуспидальный регургитационный шум. Для установления точного диагноза ППГ (после исключения других вероятных причин ЛАГ) необходимо провести трансторакальную эхокардиографию, в сомнительных случаях – катетеризацию правых отделов сердца.

В отсутствие лечения ППГ является фатальным заболеванием, при этом в качестве непосредственной причины смерти с одинаковой частотой выступают печеночные и легочные осложнения. К сожалению, единого мнения относительно лучшего лечения пациентов с ППГ до сих пор нет. У некоторых больных современные препараты, включая простаноиды (эпопростенол и илопрост), антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан) и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил), могут модифицировать течение заболевания. У пациентов, подвергающихся ОТП, средней тяжести и тяжелая ЛАГ повышает риск несостоятельности трансплантата, вызванной дисфункцией правого желудочка и венозной гиперемией. Поэтому ОТП (которая может и не улучшать сосудистые нарушения при ППГ) рекомендуется проводить только тщательно отобранным больным и после достижения адекватной стабилизации гемодинамики. Существуют данные о том, что пациенты со средним давлением в легочной артерии >50 мм рт. ст. не выживают после ОТП; соответственно, трансплантация им не показана.

Первичный билиарный цирроз

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – хроническое холестатическое заболевание печени, гистологически характеризуемое портальным воспалением и иммуноопосредованным разрушением внутрипеченочных желчных протоков. Заболевание чаще диагностируется у женщин средних лет. Диагностическим критерием является выявление антимитохондриальных антител в сыворотке в титрах $\geq 1/40$. Вовлечение в патологический процесс легких в виде лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, обычной интерстициальной пневмонии, организуемой пневмонии, саркоидоподобных гранул, ЛАГ и легочных кровотечений является хорошо известным феноменом и может предшествовать печеночным симптомам ПБЦ. Кроме того, у пациентов с ПБЦ без клинических и радиологических признаков поражения легких анализ жидкости, получаемой при бронхоальвеолярном лаваже, может выявлять лимфоцитоз, раздражающий субклинический альвеолит.

Легочные осложнения противовирусной терапии

Как указывалось выше, вследствие большого количества легочных заболеваний, способных развиваться одновременно с ХБП, точно определить долю пациентов, у которых легочные осложнения возникают в результате лечения ХБП, не представляется возможным. Тем не менее несомненно, что такие осложнения имеют место.

В настоящее время рекомендуемой терапией вирусного гепатита С является комбинация длительно действующего пегилированного интерферона (PEGIFN α -2a или 2b – два препарата с более стойким противовирусным эффектом по сравнению с обычным интерфероном) и рибавирина. Легочные осложнения являются редкими, но хорошо описанными побочными эффектами обычного и пегилированного интерферона и могут возникать на любом этапе лечения. Обычно они умеренно выражены и обратимы, однако могут быть тяжелыми и даже фатальными. Наиболее частыми клиническими симптомами являются сухой кашель, одышка и инспираторные хрипы, при этом визуализирующие исследования (рентгенография или компьютерная томография грудной клетки) выявляют двусторонние инфильтраты и затемнения в виде матового стекла. AbiNassif и соавт. (2003) описали случай интерстициального пневмонита, осложненного острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), после двух недельных доз PEG-IFN α -2b в сочетании с рибавирином. Позднее, в 2008 г., Vartany и соавт. сообщили о первом случае фульминантного ОРДС, ассоциированного с PEG-IFN α -2b и рибавирином; в то же время случаи смерти при лечении обычным интерфероном не известны.

К редким осложнениям терапии пегилированным и обычным интерфероном относятся эозинофильная пневмония, организуемая пневмония, интерстициальный пневмонит, ЛАГ, плевральный выпот и обострение бронхиальной астмы. Рибавирин может вызывать кашель и одышку, но тяжелые легочные осложнения при монотерапии этим препаратом маловероятны. Механизмы вышеуказанных побочных эффектов со стороны легких до конца не раскрыты; предполагается, что они возникают вследствие иммуномодулирующих свойств препаратов. Прямых сравнительных исследований двух популяций больных – с хроническим вирусным гепатитом В и С – не проводилось, однако в многочисленных исследованиях указывалось на то, что побочные эффекты пегилированного интерферона, включая легочную токсичность, встречаются реже и менее выражены у пациентов с хроническим гепатитом В.

При лечении IFN α и β возможно развитие саркоидоза, вероятно, вследствие нарушения равновесия между T-хелперами 1 и 2 типа. Считается, что интерфероны 1 типа (т. е. IFN α и β), используемые в лечении вирусных гепатитов, а также рассеянного склероза и различных аутоиммунных и злокачественных заболеваний, повышают уровни IFN γ и интерлейкина-2 и клеточную экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости, в результате чего происходит сдвиг в сторону Th1, что согласуется с современной концепцией гранулематозного воспаления при саркоидозе. Саркоидоз осложняет около 5% случаев инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), леченой рекомбинантным IFN α , обычно проявляясь в первые 6 мес терапии симптомами поражения легких, кожи или хрящей. Как и при интерстициальном пневмоните, лечение саркоидоза состоит в отмене интерферона или снижении его дозы; в тяжелых случаях может

потребоваться назначение системных стероидов.

В целом легочная токсичность является редким осложнением IFN-терапии. Тем не менее появление клинических, функциональных или радиологических симптомов, указывающих на вовлечение легких, у пациентов, получающих интерферон, следует рассматривать как потенциальное лекарственно-индуцированное событие, поскольку несвоевременная диагностика IFN-ассоциированной пульмотоксичности может приводить к необратимому повреждению легких с фатальным исходом в тяжелых случаях.

Саркоидоз

При саркоидозе – гранулематозном заболевании, характеризующемся практически облигатным вовлечением легких, – печень может поражаться первично. Саркоидные гранулемы часто обнаруживаются при биопсии печени, но эти находки редко имеют клиническое значение. Тем не менее печеночный саркоидоз может манифестировать как гранулематозный гепатит с прогрессирующими циррозом и ПГ. В таких случаях гистологическая картина похожа на ПБЦ, что свидетельствует о прогрессирующем разрушении желчных протоков гранулемами. Пациенты с саркоидозом печени обычно не нуждаются в лечении и могут наблюдаться с периодическим исследованием печеночной функции. Саркоидный гранулематозный гепатит и хронический холестатический синдром, напротив, требуют срочного вмешательства. В большинстве случаев симптомы и отклонения печеночных проб уменьшаются после введения стероидов и метотрексата (несмотря на гепатотоксический потенциал последнего). ПГ, развивающаяся вследствие билиарного фиброза или цирроза, не отвечает на консервативную терапию и может потребовать лечения, аналогичного таковому при ПГ иной этиологии. В частности, есть сообщения об успешном проведении ОТП при терминальной стадии болезни печени, связанной с саркоидозом, однако саркоидоз может рецидивировать в аллотрансплантате.

HCV-ассоциированные заболевания легких

Во всем мире HCV является одной из основных причин ХБП, а также фактором риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Эта вирусная инфекция может осложняться разнообразными внепеченочными симптомами и связана как с обструктивным, так и с рестриктивным поражением легких. Для некоторых ассоциированных расстройств, например смешанной криоглобулинемии, патогенетическая роль вируса обоснована эпидемиологическими и экспериментальными данными; для остальных причинно-следственную связь еще предстоит доказать.

Фиброзная болезнь легких развивается в результате провоцирующего повреждающего события в легочной ткани. Тем не менее точная последовательность событий во времени и патогенетические механизмы заболевания до конца не ясны. Согласно одной из гипотез латентные инфекции могут выступать кофакторами развития легочного фиброза. Предполагается, что воспалительные агенты, в частности вирусы, нарушают физиологический репаративный ответ, в результате чего легкие становятся в высокой степени подверженными повреждающим триггерам. HCV является хорошо изученной причиной фиброза печени и может вызывать такие же изменения в легких, прежде всего вследствие лимфотропности, которая индуцирует хроническую активацию иммунной системы и воспаление. В противоположность

этому вирус гепатита В, по-видимому, не играет существенной роли в легочном фиброзе.

По данным ряда авторов, у пациентов с идиопатическим фиброзом легких (ИФЛ) частота выявления сывороточных антител к HCV выше по сравнению с контролем. Ferri и соавт. (1997), обследовав 300 больных с HCV-инфекцией, у 8 из них выявили клинические, функциональные и радиологические признаки интерстициальной болезни легких. В исследовании Okutan и соавт. (2004) было показано, что у пациентов с хронической HCV-инфекцией диффузная способность легких относительно СО ниже, а вовлечение легочного интерстиция – выше по сравнению с таковыми у здоровых людей, причем выраженность этих патологических изменений не коррелировала с тяжестью заболевания печени. По данным Kula и соавт. (2002), у пациентов с HCV-инфекцией значительно повышена проницаемость легочного эпителия, что ассоциировалось с более ранним началом интерстициальной болезни по сравнению с контролем. Arase и соавт. (2008) сообщают о значительно более высокой распространенности ИФЛ, чем ожидалось, у HCV-положительных пациентов (с наличием антител к HCV и РНК HCV), но не у больных с вирусным гепатитом В. Однако, учитывая то, что репликация вируса в легких не осуществляется, остается не выясненным, является ли HCV непосредственной причиной поражения легких или у пациентов с ИФЛ образуются антитела, перекрестно реагирующие с HCV.

В многочисленных исследованиях был показан более высокий процент когда-либо куривших среди лиц с ИФЛ. Анамнез курения >20 пачко-лет ассоциируется с ИФЛ и у больных с хронической HCV-инфекцией, что свидетельствует об отягчающем влиянии курения на ассоциацию HCV/ИФЛ. Следует отметить, что диагноз ИФЛ требует исключения других причин легочного фиброза; таким образом, HCV-ассоциированный фиброз легких по определению не может рассматриваться как идиопатический.

Смешанная криоглобулинемия – чрезвычайно разнообразный по клиническим проявлениям системный васкулит, диагностируемый по наличию циркулирующего иммуноглобулина, выпадающего в осадок под действием холода и восстанавливающего растворимость при согревании, – является хорошо известным осложнением HCV-инфекции. Вовлечение в патологический процесс легких обычно легкой степени, однако возможны и тяжелые случаи с диффузным повреждением альвеол, развитием организуемой пневмонии и кровохарканья. В целом доказательства того, что HCV участвует в патогенезе легочного фиброза при криоглобулинемии, достаточно слабые. Тем не менее нельзя исключить, что в подгруппе генетически предрасположенных лиц хроническая HCV-инфекция может способствовать хроническому воспалению и таким образом усугублять нарушения целостности легких.

Легочные осложнения других вирусных инфекций

Вирус Эпштейна-Барр (EBV) способен вызывать отклонения печеночных проб и острый гепатит. В то же время одной из наиболее частых вирусных инфекций и одновременно самой распространенной причиной смерти после ОТП является цитомегаловирус (CMV). Оба вируса также изучались в отношении ИФЛ. У пациентов с ИФЛ обнаруживались значительно более высокие титры ДНК CMV в крови и легочной ткани и более высокие уровни IgG в сыворотке по сравнению с контролем.

EBV-інфекція більше всего зв'язана з ИФЛ. О підвищених сывороточних рівнях IgA і IgG проти антигенів EBV у пацієнтів з ИФЛ по сравнению з больними з легочним фіброзом известної етіології вперше сообщили Vergnon і соавт. (1984). В дальнішому було установлено, що EBV присутствує в легочній ткани пацієнтів з ИФЛ в значительному більш високих титрах по сравнению з контрольними біопсіями. Tang і соавт. (2003) ідентифікували один или более из четырех типів герпесвірусів — EBV, CMV, HHV-7 і 8 — у 32 из 33 пацієнтів з ИФЛ і у 9 из 25 контрольних лиц. Тем не менее не все исследования указывают на зв'язь между ИФЛ і EBV, і в настоящее время этот вопрос остается открытым.

Дефіцит α_1 -антитрипсина

ДААТ — распространённое генетическое заболевание, вызванное мутациями гена SERPINA-1, который кодирует α_1 -антитрипсин (ААТ). Заболевание манифестирует эмфиземой легких, циррозом печени и, редко, паникулитом. Существует широкий спектр клинических фенотипов ДААТ. В легких случаях заболевание часто не диагностируется, однако ДААТ, возникший вследствие наличия двух аллелей тяжелого дефицита в локусе, кодирующем ААТ (Z, что ассоциируется с резко сниженными уровнями ААТ, или N (Null), что приводит к полному отсутствию продукции ААТ), может быть фатальной из-за легочных или печеночных осложнений (табл. 3).

Таблица 3. Уровни α_1 -антитрипсина в сыворотке в зависимости от генетических вариантов и фенотипов белка

Генетический вариант	Фенотип белка	Уровни ААТ
ZZ	Z	Очень низкие
Z/N	Z	Очень низкие
S/Z	SZ	Низкие
M/Z	MZ	Средние
N/N	Нет	Отсутствуют
M/N	M	Средние
S/S	S	Средние

Несмотря на то что ААТ вырабатывается преимущественно в гепатоцитах, его основная физиологическая роль состоит в защите альвеолярной ткани от протеолитических ферментов (в частности, от нейтрофильной эластазы). Поражение легких, часто манифестирующее в виде ранней бибазилярной панацинарной эмфиземы, развивается в результате сниженной антипротеазной активности с последующим повреждением дыхательной поверхности эпителия.

Механизм повреждения печени понятен не столь хорошо. Предполагается, что он связан с аберрантным фолдингом и аккумуляцией полимеризованных молекул ААТ в эндоплазматическом ретикуле гепатоцитов. С этой гипотезой согласуется тот факт, что генотип N/N, приводящий к отсутствию продукции ААТ, не несет какого-либо риска относительно заболевания печени. Печеночные проявления ДААТ включают гепатит, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

Наиболее часто причиной смерти (50-70% случаев) является дыхательная недостаточность, затем следует цирроз печени (10-13%). Терапевтические возможности при ДААТ ограничены. Пациентам с терминальными стадиями поражения печени и легких может быть показана ОТП.

Муковисцидоз

Муковисцидоз (кистозный фиброз) вызывается мутациями гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR). В настоящее время идентифицировано более 1500 мутаций CFTR, однако примерно за 70% случаев патологических аллелей отвечает отсутствие

фенилаланина в позиции 58 (дельта F508), которое приводит к продукции дефектного и быстро деградирующего белка CFTR. Широкий спектр наблюдаемых фенотипов заболевания также объясняется вариациями множества других ген-модификаторов.

К настоящему времени предложено несколько гипотез патогенеза муковисцидоза. Независимо от точных механизмов развития заболевание манифестирует обструкцией экзокринных желез вязким секретом. В легких это приводит к хроническому воспалению дыхательных путей, формированию бронхоэктазов, обычно колонизируемых *Pseudomonas aeruginosa*, и прогрессирующему снижению легочной функции. Поражение легких, являющееся практически неотвратимым при муковисцидозе, составляет 85% в структуре причин смертельных исходов, связанных с этим заболеванием.

Поражение печени при муковисцидозе встречается относительно часто, однако при этом не вносит существенного вклада в заболеваемость и смертность больных. Клинически наиболее значимым является фокальный билиарный цирроз, развивающийся вследствие обструкции желчных протоков, повреждения гепатоцитов и высвобождения провоспалительных цитокинов и факторов роста.

Лечение состоит из интенсивной антибиотикотерапии и назначения желчных кислот с целью снижения вязкости желчи. У пациентов с терминальной стадией

поражения печени единственным методом терапии является ОТП.

Заключение

Поражения легких являются частым осложнением ХБП и развиваются преимущественно вследствие снижения печеночного клиренса токсинов и повышения продукции в печени циркулирующих медиаторов воспаления. Выраженность легочных проявлений может не зависеть от тяжести заболевания печени, что затрудняет прогнозирование исхода и ведение таких больных. Рекомендуются как можно более раннее направление пациентов в специализированные центры, а также применение мультидисциплинарного подхода с участием пульмонолога, гепатолога, а в тяжелых случаях также трансплантолога. Точный процент пациентов, у которых развиваются легочные осложнения гепатитов вирусной этиологии, остается невыясненным, так как во многих исследованиях пациенты не подвергались скринингу для выявления патологии легких на момент диагностики заболевания печени. Кроме того, легочные расстройства часто диагностируются у больных, находящихся на противовирусной терапии, которая сама по себе способна вызывать развитие указанных состояний. Таким образом, необходимо проведение специально спланированных проспективных исследований, которые помогут лучше понять сложные взаимоотношения между легочной и печеночной патологией.

Список литературы находится в редакции. *Journal of Viral Hepatitis* 2010; 17 (6): 381-390

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**



КАРСИЛ®

надасть печінці нових сил!

Показання до застосування*:

✓ Токсичні ураження печінки: для підтримуючого лікування у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями печінки або циррозом печінки

Дія – гепатопротекторна та антитоксична

Карсил® Форте – гепатопротектор із зручною кратністю прийому!

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ 2010

80 таблеток, вагетні оболонки
КАРСИЛ® 22,5 мг
Таблетки, вагетні оболонки

38 капсул
КАРСИЛ® ФОРТЕ 90 мг
ГЕПАТОПРОТЕКТОР

Представництво АД «Софарма» в Україні
пр. Московський, д. 9, 4 корпус,
2 этаж, офіс 4-203
Київ, 04073,
тел./факс: +38 (044) 351-1369/70/71