

Т.Г. Раевна

Легочные сосудистые осложнения цирроза печени

Белорусский государственный медицинский университет

В обзоре литературы представлены данные о патофизиологии и клинических проявлениях гепатопульмонарного синдрома и портолегочной гипертензии. Приведены диагностические критерии и дифференциально-диагностические признаки этих состояний, известные схемы медикаментозной терапии портолегочной гипертензии и тактика ведения пациентов с данным осложнением. Представлены так же данные о немедикаментозных методах лечения гепатопульмонарного синдрома. В заключении отражены необходимые диагностические шаги для констатации легочных сосудистых осложнений цирроза печени на ранних этапах.

Ключевые слова: цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гепатопульмонарный синдром, порто легочная гипертензия.

Введение. Поражения легких, связанные с заболеваниями печени, нередки. Некоторые заболевания, такие как дефицит альфа₁-антитрипсина, муковисцидоз, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, саркоидоз и другие вызывают сочетанное поражение печени и легких в рамках одного заболевания. Другие состояния являются следствием портальной гипертензии. Это базальные ателектазы, печеночный гидроторакс, портопульмональные и портоплевральные анастомозы, гепатопульмонарный синдром и портолегочная гипертензия. Гепатопульмонарный синдром (ГПС) и портолегочная гипертензия вызывают особый интерес. Эти осложнения имеют различную распространенность, патогенез, клинику, исходы и терапию [1,2,3].

Гепатопульмонарный (печеночнолегочный) синдром (ГПС) определяют триадой признаков: острое или хроническое заболевание печени, артериальная гипоксемия, и внутрилегочная вазодилатация [4,5,6, 7].

На связь между заболеваниями печени и нарушениями функции легких обратили внимание более 100 лет назад. Так, в 1884 году Fluckiger M. первым описал женщину с ЦП, диффузным цианозом и пальцами в виде барабанных палочек. Такая цирротическая гипоксемия была диагностирована в 1935 году Snell A.M. у трех пациентов. Термин “гепатопульмонарный синдром“ был предложен T.Kennedy и R.Knudson в 1977 г., когда впервые возникло представление о внутрилегочной вазодилатации как причине нарушения газообмена у больных ЦП [8].

Распространенность ГПС. ГПС выявляется у 4—19% больных циррозом печени (ЦП) с синдромом портальной гипертензии (СПГ) [9]. По другим данным распространенность ГПС составляет от 4 до 29% среди пациентов с ЦП [10]. У детей с ЦП и тяжелой портальной гипертензией распространенность ГПС составляет 27% [11].

Основной причиной развития ГПС является ЦП. В то же время все проявления ГПС могут быть представлены при СПГ внепеченочного происхождения: тромбозы в системе воротной вены, паразитарные инвазии и др [12]. Описаны спорадические случаи ГПС при хроническом гепатите и фульминантной печеночно - клеточной недостаточности, а так же нефульминантном остром вирусном гепатите [13].

У преобладающего большинства больных с ГПС имеется хроническое поражение печени на стадии ЦП, причем степень СПГ является доминирующим фактором развития нарушения газообмена в легких. Доказательством этого служит возможность формирования ГПС при подпеченочной форме СПГ [14, 15, 16]. Известны также случаи рецидива ГПС после трансплантации печени при развитии цирроза донорского органа и формировании СПГ.

При заболеваниях печени различной этиологии на стадии ЦП с портальной гипертензией возможны сосуществующие болезни: хронический бронхит, бронхиальная астма, пневмония и др. [17]. Однако при ГПС возможно пре-

валирование в клинической картине признаков этого осложнения. Развитие ГПС приводит к резкому снижению качества жизни больных при относительно сохранной синтетической функции печени (классы А и В по градации печеночной недостаточности по Child-Pugh) и ухудшению прогноза для ортотопической трансплантации печени (ОТП) [18, 19]. Так, Krowka MJ at all указывают на увеличение общей смертности за счет нереспираторных причин до 40% в течение 2,5 лет наблюдения [20, 21].

Патофизиология ГПС. Главным патофизиологическим механизмом артериальной гипоксемии при ГПС является нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения [22, 23]. Прекапиллярно-капиллярная дилатация легочного русла является функциональной составляющей шунтов. В норме диаметр легочного капилляра составляет от 8 до 15 μm . В условиях ГПС диаметр легочного капилляра значительно превышает 15 μm и может достигать 500 μm [24, 25, 26]. Параллельно формируются и истинные (анатомические) шунты. Шунтирование крови по дополнительным сосудам более выражено в вертикальном положении. В этом случае парциальное давление кислорода может снижаться до 40 мм рт.ст. Процесс диффузии газов в легких при ЦП также ограничивается гипердинамическим типом кровообращения с повышением сердечного выброса и сокращением времени прохождения крови по легочному сосудистому руслу [27]. Гипоксемию при ГПС может усугублять “физиологическое” шунтирование крови в неаэрируемых базальных участках легких при асците.

Итак, патогенетическую основу ГПС составляет внутрилегочная вазодилатация. В основе ее формирования лежит дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами с преобладанием последних. Причины этого дисбаланса окончательно не определены — обсуждается возможность как повышенного синтеза вазодилататоров поврежденной печенью и портальными сосудами, так и недостаточная их инактивация в результате снижения печеночной функции. Некоторые авторы указывают на эндотоксемию, как основной ме-

ханизм формирования такого дисбаланса. Не исключается роль портосистемного шунтирования, способствующего проникновению избытка вазодилаторов в системный кровоток, а также продукции ингибиторов вазоконстрикторов [28, 29].

Основным вазодилатором — “медиатором” ГПС — является оксид азота (NO)[30]. В развитии внутрилегочной вазодилатации принимают участие также и другие вещества: глюкагон, вазоактивный интестинальный полипептид, субстанция P, пептид, связанный с геном кальцитонина, простагландины, простациклин, прогестерон, фактор активации тромбоцитов 2, 5.

Как уже было отмечено, выраженный дефицит синтетической функции печени не является необходимым условием для развития внутрилегочной вазодилатации. К тому же, хотя у большинства больных с ГПС имеются и СПГ и гипердинамический тип кровообращения, сведения о том, что ГПС возникает после портальной декомпрессии или в отсутствие портальной гипертензии, предполагают наличие других факторов, приводящих к внутрилегочной вазодилатации [31, 32].

Клиника ГПС. Клинические проявления ГПС представлены одышкой, платипное (увеличение частоты дыхания в ортостазе), ортодексией (уменьшение парциального давления кислорода в вертикальном положении более чем на 3-10 мм рт ст). У ряда больных наблюдается симптом барабанных палочек и часовых стекол. Общим для всех пациентов является диффузный легочный цианоз [33].

Диагностика ГПС основана на выявлении артериальной гипоксемии и внутрилегочной вазодилатации у больных с типичной клинической картиной (одышка, платипное, симптомы барабанных палочек и часовых стекол, легочный цианоз) на фоне заболевания печени с СПГ. В качестве неинвазивного скринингового теста по выявлению гипоксемии выступает пульсоксиметрия, измеряющая SaO_2 . Данный метод значительно переоценивает артери-

альную сатурацию оксигемоглобина. Для подтверждения артериальной гипоксемии проводится анализ газового состава артериальной крови. Ингаляция 100% кислорода помогает отличить функциональное шунтирование (P_{aO_2} резко увеличивается до ≥ 600 мм рт.ст.) от анатомического (прирост $P_{aO_2} \leq 150—300$ мм рт.ст.). Это важно и в практическом отношении, поскольку при значительном анатомическом шунтировании методом выбора лечения таких больных является эмболотерапия, а не ОТП.

В настоящее время методом выбора для выявления внутрилегочной вазодилатации признана двухмерная трансторакальная контрастная эхокардиография. В качестве контрастного препарата используют взболтанный изотонический раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы или коммерческие контрастные препараты (Левовист®, Эховист®), которые вводят внутривенно (10 мл) тремя быстрыми последовательными нажатиями на поршень шприца [34]. После этого микропузырьки контрастного вещества визуализируются при эхокардиографии в правых камерах сердца. Поскольку диаметр микропузырьков (>15 мкм) превышает диаметр капилляров (8—15 мкм), они “захватываются” легочной капиллярной сетью и не достигают левых отделов сердца. В случае внутрилегочной вазодилатации, артериовенозного шунтирования или наличия внутрисердечных шунтов микропузырьки попадают в левые отделы сердца. Визуализация контрастного вещества в левых камерах сердца в течение 3 сердечных сокращений от момента внутривенного введения препарата свидетельствует о внутрисердечном шунтировании (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки и др.). Появление микропузырьков на 4—7-м сокращении сердца указывает на внутрилегочное шунтирование крови в рамках ГПС. Более чувствительна трансэзофагеальная контрастная эхокардиография — микропузырьки становятся видны уже в легочных венах. С учетом частого варикозного расширения вен пищевода у больных ЦП с ГПС этот метод имеет ограничения. Менее чувствительный, но высокоспецифичный (~100%) метод диагностики ГПС — радиоизотопное

сканирование с макроагрегированным альбумином ^{99m}Tc [35]. Частицы альбумина, меченные ^{99m}Tc , достигают размера от 10 до 90 мкм (в среднем 20—50 мкм), поэтому после внутривенной инъекции в норме “захватываются” легкими на 95%. При внутрилегочной вазодилатации до 60% меченных изотопом частиц шунтируются через легкие и накапливаются в головном мозге, почках, селезенке, щитовидной железе. Данный метод позволяет также количественно оценить степень внутрилегочного шунтирования.

Пульмоноангиография — инвазивный и малочувствительный метод выявления внутрилегочной вазодилатации, применяется только у больных с тяжелой гипоксемией и слабым ответом на ингаляцию 100% кислорода (прирост $\text{PaO}_2 \leq 300$ мм рт.ст.) для визуализации многочисленных артериовенозных шунтов с целью их последующей селективной эмболизации [36].

Легочную вазодилатацию позволяет обнаружить компьютерная томография высокого разрешения, однако с этой целью она в клинической практике используется редко. Этот метод в большей степени важен для исключения других форм поражения легких, развивающихся у больных ЦП различной этиологии.

Лечение ГПС. До недавнего времени считалось, что эффективных медикаментозных методов терапии ГПС не существует [37, 38, 39]. Известно, что метиленовый синий — ингибитор оксидсинтетазы и гуанилатциклазы — приводит к быстрому и значительному улучшению состояния больных после внутривенного введения. Этот эффект непродолжительный. В настоящее время указанный препарат используется в послеоперационном периоде при транзиторной гипоксемии [40, 41, 42, 43]. Предлагается применять широко используемый антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — пароксетин, а так же индометацин, октреотид, которые являются мощными ингибиторами синтеза оксида азота, но широкомасштабных клинических исследований по определению их эффективности нет.

В последнее время появились сообщения об экспериментальных работах, связанных с применением пентоксифиллина для лечения ГПС [44, 45]. Осторожный оптимизм внушают результаты лечения пентоксифиллином ГПС у пациентов с ЦП, приведенные в отчете о пилотном исследовании L. V. Gupta и др. [46]. Ожидаются результаты многоцентрового исследования по лечению ГПС норфлоксацином.

Гораздо более эффективны немедикаментозные методы лечения. У больных с выявленным анатомическим шунтированием успешно применяется селективная эмболотерапия, тем более что в результате выполнения трансплантации печени газообмен при анатомическом шунтировании часто не улучшается. Артериовенозные шунты облитерируются с помощью спиральных эмболов в ходе пульмонангиографии. Эмболотерапия уменьшает гипоксемию и при функциональном шунтировании, характеризующемся диффузно расширенными легочными сосудами, поэтому может применяться у больных с выраженной гипоксемией и одышкой в качестве паллиативной терапии или как этап перед планируемой ОТП. Результаты использования трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (ТВПШ) у больных с ГПС противоречивы. В целом при ГПС данный метод признан паллиативным. В ряде случаев ТВПШ может быть этапом подготовки к ОТП тяжелобольных с выраженной гипоксемией [47].

Наиболее успешным методом лечения, при котором происходит полное исчезновение симптомов ГПС или значительное улучшение газообмена у 80—85% больных, является трансплантация печени [48, 49, 50, 51]. ГПС служит одним из показаний к ОТП независимо от степени тяжести печеночно-клеточной недостаточности. В среднем период нормализации PaO_2 после ТП составляет 12—15 мес. Однако послеоперационная годовая летальность больных с ГПС при ОТП выше, чем при нормальном уровне PaO_2 (16—38%). Факторами, способствующими обратному развитию ГПС после ОТП,

являются молодой возраст, минимальная степень гипоксемии и хороший ответ на 100%-ый кислород ($PaO_2 > 200$ мм Hg).

Пациенты с ГПС требуют длительной вентиляционной поддержки и более длительного пребывания в отделении интенсивной терапии.

Поскольку единственным эффективным методом лечения ГПС сегодня является ОТП, ясно, что определять показания к операции необходимо уже на начальных этапах формирования данного синдрома у больных ЦП. В то же время развернутый ГПС повышает летальность в послеоперационном периоде после ОТП, что еще раз подчеркивает необходимость его ранней диагностики. В этом аспекте важен дифференциальный диагноз ГПС с другими осложнениями, поскольку методы их лечения различны.

Порто легочная гипертензия (ПЛГ) является именно таким состоянием.

ПЛГ определяют как артериальную легочную гипертензию, ассоциированную с портальной гипертензией в следствии ЦП или без него [52]. Встречается при ЦП с частотой от 2 до 16%. Описан единичный случай трансформации ПЛГ в ГПС у пациента с ЦП в течение 2 лет наблюдения [53]. Присоединение легочной гипертензии значительно утяжеляет прогноз и ограничивает возможности хирургического лечения [54, 55]. Факторами риска развития ПЛГ являются женский пол, аутоиммунные заболевания печени. В то же время при ЦП, ассоциированном с HCV-инфекцией риск развития ПЛГ невысокий [56, 57].

Патогенез ПЛГ. ПЛГ является формой легочной артериальной гипертензии вследствие обструкции легочного сосудистого русла. Основными механизмами такой обструкции, так же как и при других видах легочной артериальной гипертензии, признано повреждение эндотелия, вазоконстрикция и прокоагуляция. Эти механизмы запускают процесс ремоделирования сосудов малого круга кровообращения, их облитерацию, что в конечном итоге и приводит к росту легочного сосудистого сопротивления [58].

Прогноз ЦП при констатации ПЛГ значительно ухудшается. Исход после ОТП, как считают большинство исследователей неблагоприятный. С момента постановки диагноза ПЛГ выживаемость составляет от 0 до 84 месяцев, в среднем – 15 месяцев [59, 60].

Диагностическими критериями ПЛГ являются: повышение среднего давления в легочной артерии в состоянии покоя более 25 мм рт ст, давление в легочных капиллярах менее 15 мм рт ст, резистентность артериальных сосудов более $240 \text{ дин}\cdot\text{см}^2$. Эхокардиография в данном случае является скрининговым исследованием [61].

Клинические проявления на ранней стадии могут отсутствовать или проявляться одышкой при физической нагрузке и повышением среднего давления в легочной артерии при физической нагрузке. В развернутой стадии клинические проявления представлены всеми признаками правожелудочковой недостаточности. Оценка тяжести правожелудочковой недостаточности осуществляется по 6-минутному тесту (NYHA).

Выделяют следующие степени тяжести ПЛГ: минимальная (ранняя) – среднее давление в ЛА 25-34 мм рт ст, умеренная – 35 -44 мм рт ст, тяжелая (высокая) – более 45 мм рт ст.

Лечение больных с ПЛГ представляет большие трудности. Таким пациентам показаны простаноиды и подготовка к ОТП.

Простациклин – мощный системный и легочный вазодилататор, ингибитор клеточной пролиферации и агрегации тромбоцитов. Период его полураспада 3-5 минут. Назначают в виде длительной внутривенной инфузии. Применение этого препарата может иметь серьезные иногда фатальные осложнения, такие как катетер-ассоциированная инфекция и сепсис, тромбозы, прогрессирующая спленомегалия, гастроинтестинальные кровотечения. В настоящее время доказана эффективность аналогов простациклина – эпопростенол

(внутривенно до 12 месяцев), илопрост (внутривенно и ингаляционно), босентан (внутри), трепростинил (подкожно и внутривенно) [62, 63].

Предлагаются различные схемы медикаментозного лечения: сочетание илопроста внутривенно и босентана внутрь. Возможно также применение эпопростенола внутривенно и нитроглицерина внутривенно, а так же эпопростенола и силденафила. Из общих мероприятий показано назначение мочегонных препаратов в виде сочетания фуросемида и спиронолактона.

ТВПШ не улучшает состояние и прогноз при ПЛГ. В ряде случаев возможным методом оперативного лечения является трансплантация комплекса печень – легкие.

Тактика ведения пациентов с ППГ зависит от тяжести легочной гипертензии. При среднем давлении в легочной артерии (ЛА) до 25 мм рт ст и наличии показаний возможна ОТП. При среднем давлении в легочной артерии от 25 до 34 мм рт ст (ранняя легочная гипертензия) показана ОТП. Умеренная легочная гипертензия (35-45 мм рт ст) предполагает назначение вазодилататоров с планированием ОТП при уменьшении легочной гипертензии. При среднем давлении в легочной артерии 40-50 мм рт ст необходима катетеризация правых отделов сердца для подтверждения легочной гипертензии. Тяжелая легочная гипертензия (более 45 мм рт ст) требует назначения вазодилататоров и является противопоказанием для ОТП [64, 65].

Таким образом, сосудистые легочные осложнения цирроза печени, несмотря на относительную редкость, остаются одной из проблем современной гепатологии. На сегодняшний день такие осложнения представлены гепатопульмонарным синдромом и портолегочной гипертензией. Эти состояния различны по патогенезу, тактике ведения и могут определять прогноз основного заболевания. При наличии клинических подозрений в план обследования пациентов с циррозом печени необходимо включать пульсоксиметрию, эхокардиоскопию и для подтверждения высокой легочной гипертензии катетериза-

цию правых отделов сердца. Хирургическое лечение гепатопульмонарного синдрома с доказанной эффективностью предполагает селективную эмболизацию при пульмонангиографии анатомических шунтов и ортотопическую трансплантацию печени. При ранней портопульмонарной гипертензии эффективна трансплантация печени. При средней и тяжелой портопульмонарной гипертензии рекомендуется назначение простаноидов.

Не выясненные до конца механизмы патогенеза легочных сосудистых осложнений цирроза печени ограничивают возможности медикаментозного лечения. Необходимы дальнейшие исследования для расшифровки механизмов этих осложнений и возможностей их коррекции.

Список литературы:

1 Ghent C. N., Levstik M. A., Marotta P. J. et al. The Hepatopulmonary Syndrome// *N Engl J Med*.- 2008.-21.-P.-866-867.

2 Krowka M. J., Cortese D. A. Hepatopulmonary syndrome: current concepts in diagnosis and therapeutic considerations// *Chest*.- 1994.-105.-P. 1528—1537.

3 Lange P. A., Stoller J. K. The hepatopulmonary syndrome// *Ann. Intern. Med.*- 1995.- 122.-P.- 521—529.

4. Naeije R, Melot C, Hallemans R et al. Pulmonary hemodynamics in liver cirrhosis//*Seminars in Respiratory Medicine*.- 1985.-№ 7.-P. 164-170.

5 Naeije R, Hallemans R, Mols P , Melot C. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in liver cirrhosis// *Chest*.- 1981.-№ 8.-P.- 570-574.

6 Lima B.L., Franca A.V., Pazin-Filho A. et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome // *Mayo Clin. Proc.* — 2004. — Vol. 79. — N 1. — P. 42—48.

-
- 7 Rodriguez-Roisin R., Agusti A., Roca J. Hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities//Thorax.- 1992— Vol 47.-P. 897—902.
- 8 Kennedy T. C., Knudson R. J. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis//Chest.- 1977.-Vol. 72.-P 305—309.
- 9 Schenk P., Schoniger-Hekele M., Fuhrmann V. et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 125. — N 4. — P. 1042—1052.
- 10 Taille C., Cadranel J., Bellocq A. et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France// Transplantation. — 2003. — Vol. 75. — N 9. — P. 1482—1489.
- 11 Noli K, Solomon M, Golding F et al. This Prevalence of Hepatopulmonary Syndrome in Children// Pediatrics.- 2008.-Vol. 121.-№. 3.-P. 522-527.
- 12 Duncan BW, Desai S. Pulmonary arteriovenous malformations after cavopulmonary anastomosis// Ann Thorac Surg.- 2003.-Vol.76.-P.-1759-1766.
- 13 Williams A, Trewby P, Williams R, Reid L. Structural alterations to the pulmonary circulation in fulminant hepatic failure//Thorax.- 1979.-Vol. 34.-P.-447-453.
- 14 Lee J, Menkis A. N, Rosenberg H.C. Reversal of Pulmonary Arteriovenous Malformation After Diversion of Anomalous Hepatic Drainage// Ann. Thorac. Surg.-1998.-Vol.65.-№3.-P- 848 - 849.
- 15 Gossage J.R., Kanj G. Pulmonary Arteriovenous Malformations . A State of the Art Review//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-1998.-Vol.-158.- N2.-P.- 643 - 661.
- 16 Kaymakoglu S., Kahraman T., Kudat H. et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. // Dig. Dis. Sci. — 2003. — Vol. 48. — N 3. — P. 556—560.
- 17 Nevzorova V. A., Kalenic E. V., Konovalova E. N. et al. State of endothelial function in patients with COPD in stable and during exacerbation.// Eur. Respir. J. .-2003.-Vol. 27.-N 9.- P 1811.
- 18 Schiffer E, Majno P, Mentha G, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients.//Am J Transplant.- 2006.- N.6. —P.1430-1437.
- 19 Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. //Gut.- 2002.-N 51.-P. 853-859

-
- 20 Krowka M.J., Wiseman G.A., Burnett O. L. et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after 99mTcMAA lung scanning. //Chest.- 2000.-Vol.-118.-P. 615—624.
- 21 Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database.// Liver Transpl.- 2004.-N 10.- P.174-182.
- 22 Fallon M. B. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease. Hepatopulmonary syndrome.// J. Clin. Gastroenterol.- 2005.-Vol. 39.-P. 138—142.
- 23 Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease.// Am J Cardiol. - 1992.-Vol.- 70.-P.516-519.
- 24 Rydell R, Hoffbauer FW. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. // Am J Med.- 1956.-Vol. 21/-P.450-60.
- 25 Шульпекова Ю.О, Соколина И.А. Гепатопульмональный синдром: патологическая физиология, клиническое течение, диагностика и лечение.// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. -2006.- №4.- С. 138-142.
- 26 Herve P., Lebrec D., Brenot F. et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. // Eur. Respir. J. — 1998. — Vol. 11. — N 10. — P. 1153—1166.
- 27 Stanley NN, Williams AJ, Dewar CA et al. Hypoxia and hydrothoraces in a case of liver cirrhosis: correlation of physiological, radiographic, scintigraphic, and pathological findings.// Thorax.- 1977.-Vol.32.- P. 457-471.
- 28 Tang L, Luo B, Patel RP et al. Modulation of pulmonary endothelial endothelin B receptor expression and signaling: implications for experimental hepatopulmonary syndrome.// Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.- 2007.-Vol.;292.- P1467-1472.
- 29 Carter EP, Hartsfield CL, Miyazono M et al. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. //Am J Physiol .-2002.- 283.- P346-353.
- 30 Degano B, Mittaine M, Hervé P, et al. Nitric oxide production by the alveolar compartment of the lungs in cirrhotic patients.// Eur Respir.- 2009.-N 7.- P 139-143.
- 31 Ryu J.K., Oh J.H. Hepatopulmonary syndrome: angiography and therapeutic embolization. // Clin. Imaging. — 2003. — Vol. 27. — N 2. — P. 97—100.

-
- 32 Glauser FL. Systemic hemodynamic and cardiac function changes in patients undergoing orthotopic liver transplantation. //Chest.- 1990.- Vol. 98.-P 1210-1215.
- 33 Robin ED, Laman D, Horn BR, Theodore J. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts.// N Engl J Med.- 1976.- Vol. 294.- P.941-943.
- 34 Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. // Swiss. Med. Wkly. — 2003. — Vol. 133. — N 11—12. — P. 163—169.
- 35 Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV, Eisenberg H. An intravenous radionuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels. Limitation of conventional techniques.// Am Rev Respir Dis.- 1976.- Vol. 114.-P.59-65.
- 36 Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER et al. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. //Hepatology.- 1995.- Vol.21 P.96-100.
- 37 Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Гепатопульмонарный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения.//РЖГГК.-2007.-№2.-С.12-17.
- 38 Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue.// Chest.- 1993.- Vol.104.- P.515-521.
- 39 Andrivet P, Cadranel J, Housset B et al., Herigault R, Harf A, Adnot S. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. //Chest. – 1993.- Vol. 103.- P.500-507.
- 40 Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S et al. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. //Ann Intern Med.- 2000.- Vol.133.- P701-706.
- 41 Fallon MB. Methylene blue and cirrhosis: pathophysiologic insights, therapeutic dilemmas. // Ann Intern Med.- 2000.-Vol.133.- P.738-740.
- 42 Gachot B, Bedos JP, Veber B et al. Short-term effects of methylene blue on hemodynamics and gas exchange in humans with septic shock. // Intensive Care Med. – 1995. – Vol.21. – P 1027-1031.
- 43 Preiser JC, Lejeune P, Roman A et al. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial.// Crit Care Med.- 1995.- Vol. 23. – P. 259-264.

-
- 44 Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H, et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. //Eur Respir J.- 2004.- Vol.23.- P.752-758.
- 45 Zhang J, Ling Y, Tang L, et al. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome.// J Appl Physiol.- 2007.- Vol.102.- P.949-955.
- 46 Gupta L.B, Kumar A, Jaiswal A. K et al. Pentoxifylline Therapy for Hepatopulmonary Syndrome: A Pilot Study.//Arch Intern Med.- 2008.-Vol.168(16).- P. 1820 - 1823.
- 47 Boyer T.D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — N 6. — P. 1700—1710.
- 48 Eriksson LS, Soderman C, Ericzon BG et al. Normalization of ventilation/perfusion relationships after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis: evidence for a hepatopulmonary syndrome. // Hepatology. -1990.- Vol..12.- P. 1350-1357.
- 49 Scott V, Miro A, Kang Y et al. Reversibility of the hepatopulmonary syndrome by orthotopic liver transplantation. //Transplant Proc.- 1993.- Vol..25.- P.1787-1788.
- 50 Krowka M. J., Porayko M. K., Plevak D. J. et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review.// Mayo Clin. Proc.- 1997.-Vol.72.-P. 44—53.
- 51 Taille C, Cadranel J, Bellocq A, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. //Transplantation.- 2003.- Vol.75.-P.1482-1489.
- 52 Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. // Hepatology. — 1997. — Vol. 25. — N 11. — P. 1282—1284.
- 53 Ioachimescu OC, Mehta AC, Stoller JK. Hepatopulmonary syndrome following portopulmonary hypertension.// Eur Respir J.- 2007.- Vol.29(6).-P. 1277-1280.
- 54Weber MA, Ashworth MT, Sebire NJ. Portopulmonary hypertension in childhood presenting as sudden death.// Pediatr Dev Pathol.- 2006.- Vol. 9(1).-P.65-71.
- 55 Pavec1 J, Souza1 R, Herve1 P et al. Portopulmonary Hypertension. Survival and Prognostic Factors.//American J of Respiratory and Critical Care Medicine.- 2008.- Vol. 178. - P. 637-643.

56 Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. // *Hepatology*. -2008.- Vol. 48(1).-P196-203.

57 Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ et al. Genetic Risk Factors for Portopulmonary Hypertension in Patients with Advanced Liver Disease.// *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.- 2009.-Vol. 179.- P. 835-842,

58 Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией. // *Кардиология*. -1997.-N 10. С. 25–29.

59 Aguilar MP, Zucherman MJ, Figueroa-Casas JB, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: state of the art.// *Annals of Hepatology*.- 2008.-N 7 (4).- P.321-330

60 Tam NC, He XS. Clinical management of portopulmonary hypertension.// *Hepatobiliary Pancreas Dis Int*.- 2007.- Vol. 6.- N5.- P. 464-469.

61 Torregrosa M. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates.// *Transplantation*.- 2001.-Vol. 71(4).-P. 572-574.

62 Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension.// *Pediatric Transplantation*.-2008.-Vol. 12(3).-P.353-357.

63 Hinterhuber L, Graziadei IW, Kahler CM et al. Endothelin-receptor antagonist treatment of portopulmonary hypertension. // *Wolfgang Vogel Journal: Clinical Gastroenterology and Hepatology*. –P. 1039-1042.

64 Sussman N, Kaza V, Barshes N et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. // *American Journal of Transplantation*.- 2006.- Vol.6(9).- P.2177-2182.

65 Schenk P., Schoniger-Hekele M., Fuhrmann V. et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. // *Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 125. — N 4. — P. 1042—1052.

Автор: Раевна Татьяна Герtruдовна. Домашний адрес: 220017, г. Минск, ул. Скрипникова, дом 25, кв. 184. Мобильный телефон: V6960869, домашний телефон: 2069574.