

О.Я. Бабак, К.А. Просоленко, Е.В. Колесникова

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

## ВАЗОПУЛЬМОНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

**Ключевые слова:** гепатопульмональный синдром, портопульмональная гипертензия, патогенез, диагностика, лечение.

Нарушения кровообращения, возникающие при циррозе печени (ЦП), лежат в основе расстройств циркуляции практически во всех органах, включая легкие, с развитием в них тяжелых патологических изменений [8, 27]. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром наиболее часто развиваются у больных с ЦП вследствие изменений в сосудистом русле легких на фоне предшествующей портальной гипертензии (ПГ) [1, 4]. Существуют различные патофизиологические механизмы, лежащие в основе вазопульмональных осложнений ЦП, которые определяют тактику курации этих пациентов.

### ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Гепатопульмональный синдром (ГПС) — нарушение функции легких у больных с ЦП и/или печеночной недостаточностью, которое характеризуется артериальной гипоксемией (снижение альвеолярного  $p_aO_2 < 70$  мм рт. ст. в состоянии покоя и повышение альвеолярно-артериального градиента по кислороду  $> 20$  мм рт. ст.), обусловленное внутрилегочным артериовенозным шунтированием или выраженной дилатацией легочных капилляров и нарушением венозно-перфузионных отношений [2, 34].

У 40—50 % пациентов с ЦП выявляют признаки легочной вазодилатации, при этом у 8—20 % развивается артериальная гипоксемия, проявлением которой является ГПС [17, 21].

### Этиология

ГПС наиболее часто развивается у больных ЦП с ПГ [3, 22]. Известны случаи выявления ГПС у больных с другими заболеваниями печени, такими как синдром Бадда — Киари, хронический гепатит без признаков ПГ [16, 36, 37].

### Патогенез

Патогенез ГПС до конца не изучен. Предполагают, что повреждение желчных протоков при ЦП способствует выработке эндотелина-1, который воздействует на макрофаги [3]. Доказано, что ведущую роль в патогенезе ГПС играет гиперпродукция азота оксида (NO) в легких (рис. 1), большая часть которого вырабатывается именно макрофагами [1, 8], а также повышение содержания фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [7, 19].

Значительная экспрессия эндотелиновых рецепторов типа V1 индуцирует NO-синтазу эндотелиальных клеток, что приводит к выделению NO и вазодилатации [20, 35]. При этом расширяются преимущественно сосуды, участвующие в формировании артериовенозных шунтов, которые выглядят как паукообразные гемангиомы на плевре [14, 34].

Специфическими признаками ГПС являются артериальная гипоксемия и внутрилегочная сосудистая дилатация [2, 16]. Гипоксемия возникает в результате низкого вентиляционно-перфузионного отношения в случае расширения капилляров и ана-

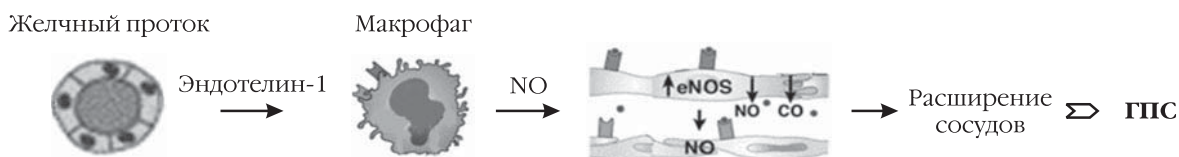


Рис. 1. Механизмы формирования ГПС

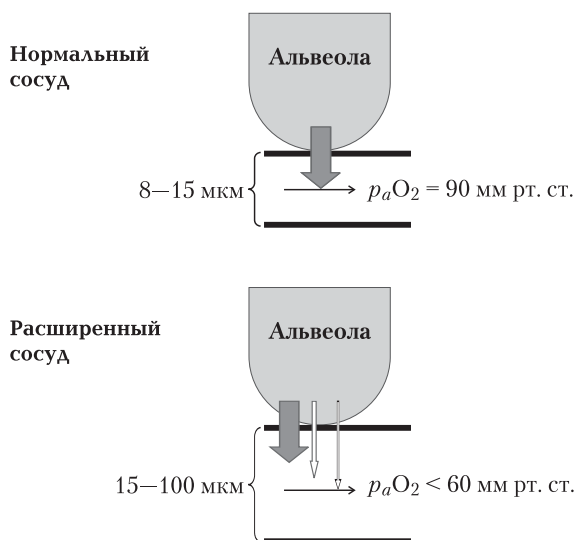


Рис. 2. Нарушение диффузионно-перфузионного соотношения при ЦП (по P. A. Lange)

томического шунтирования при наличии прямых артериовенозных анастомозов [18]. Характерные для ГПС нарушения диффузионно-перфузионного соотношения представлены на рис. 2.

Выделяют два типа нарушений диффузионно-перфузионного соотношения при ГПС [28], диагностика которых влияет на тактику ведения пациента (рис. 3).

Тип I характеризуется минимальными сосудистыми изменениями, при которых расширение сосудов происходит на прекапиллярном уровне. При этом показатели оксигенации крови значительно улучшаются при ингаляции 100 % кислорода.

Для типа II характерны выраженные сосудистые изменения, наличие артериовенозных шунтов. При этом типе улучшения показателей оксигенации крови не происходит.

**Клиника**

Основными клиническими признаками ГПС являются одышка, усиливающаяся в вертикальном положении (платипноэ), и цианоз. Одышка может

иметь экспираторный характер и прогрессирующее течение [1]. У некоторых пациентов развиваются телеангиэктазии (паукообразные гемангиомы) на коже и наблюдается симптом «барабанных палочек». Часть пациентов дыхательные нарушения не беспокоят.

Следует отметить, что тяжесть ГПС не всегда коррелирует с тяжестью заболевания печени [11, 29, 34].

По физикальным данным можно выявить заболевание печени, в то время как изменения со стороны легких и сердца без сопутствующей патологии, как правило, минимальны. Однако состояние многих больных с ГПС может прогрессивно ухудшаться даже на фоне стабильных показателей функции печени и ПГ [2, 3].

Связь между тяжестью поражения печени и степенью гипоксемии слабая, но риск ее развития выше у пациентов класса C по Child—Pugh [38].

**Диагностика**

Диагностический поиск должен начинаться с исследования газов крови, причем их оценку необходимо проводить как в вертикальном, так и в горизонтальном положениях больного [34]. Оценка альвеолярного  $p_aO_2$  является ключевым моментом в диагностике ГПС. Характерным симптомом ГПС является ортодеоксия — уменьшение  $p_aO_2$  более чем на 3—10 мм рт. ст. при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Рассчитывают альвеолярно-артериальный градиент по кислороду с учетом возраста. В норме он не превышает 20 мм рт. ст. [8]. Пульсовая оксиметрия — альтернативный неинвазивный метод выявления гипоксемии [7].

Для выявления внутрилегочной сосудистой дилатации и артериовенозных анастомозов наиболее часто применяют эхокардиографию с контрастированием — КЭКДГ (рис. 4) [6]. Если внутривенно введенное контрастное вещество визуализируется в левом предсердии между 3-м и 6-м сердечными циклами, это свидетельствует о наличии типичных для ГПС шунтов. Мгновенное же его появление в левом предсердии говорит о внутрисердечном сбросе крови справа налево, что является ценным признаком при дифференциальной диагностике [23].

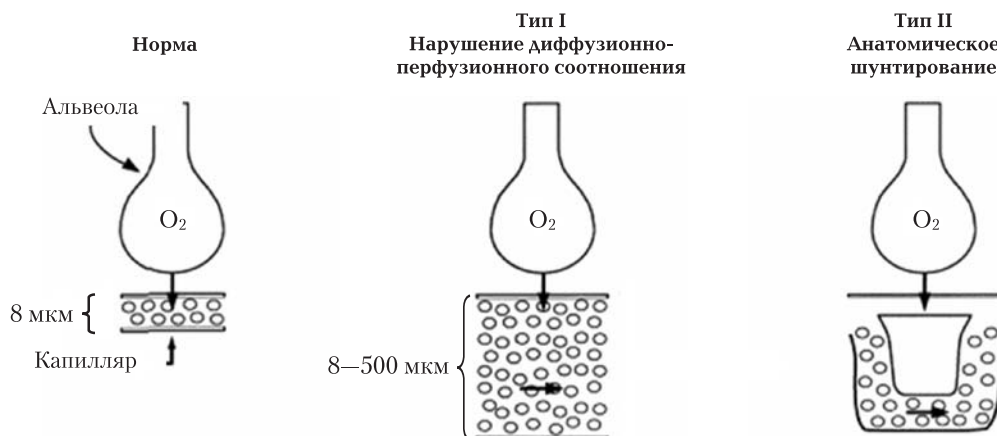


Рис. 3. Типы расширения внутрилегочных сосудов

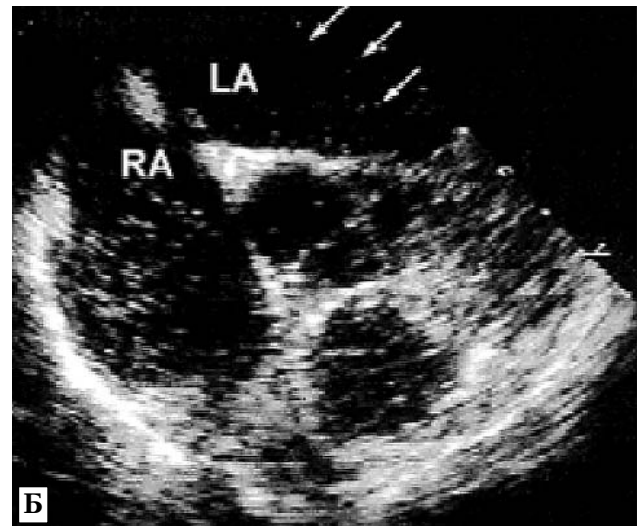
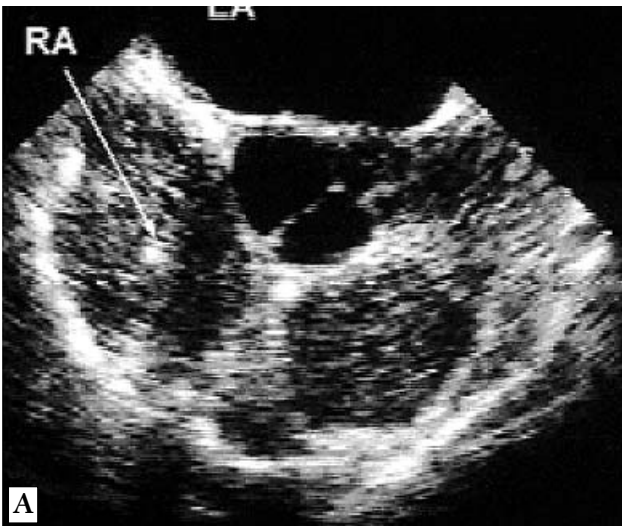


Рис. 4. Контрастная эхокардиография: А — в норме; Б — появление пузырьков в левом предсердии после внутривенного введения контраста у больного с ГПС

У пациентов с ГПС информативна компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки [7, 36], при которой могут визуализироваться дилатированные периферические легочные сосуды (рис. 5).

В качестве уточняющего метода может служить сканирование легких с <sup>99m</sup>Tc, связанным с макроагрегированным альбумином — ТСА (рис. 6) [8]. В норме их макроагрегаты, достигающие 20 нм в диаметре, почти полностью (на 95 %) остаются в легочной циркуляции. При ГПС до 60 % этих частиц выявляют в других органах, чаще в селезенке и головном мозге. Благодаря этому методу можно оценить также степень внутрилегочного шунтирования.

Потребности в ангиопульмонографии в большинстве случаев нет, но необходимость в ее проведении может быть рассмотрена, если имеется выраженная гипоксемия ( $p_aO_2 < 50$  мм рт. ст.) [12].



Рис. 5. На томограмме легких визуализируется двустороннее превазирование дилатированных периферических легочных сосудов у пациента с ГПС

Целью ангиографии является обнаружение дискретных артериовенозных коммуникаций для определения возможности их эмболизации. Выделяют два типа изменений в сосудах легких: I (диффузный) и II (фокальный). Первый тип подразделяется на два варианта: минимальный, при котором визуализируются нормальные сосуды или диффуз-

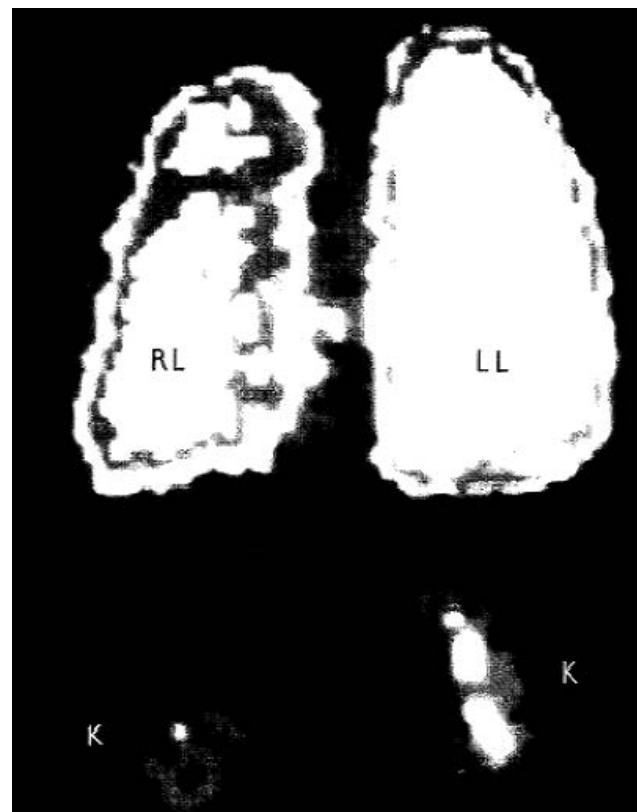


Рис. 6. Сканограмма легких с <sup>99m</sup>Tc, связанным с альбумином. Правое легкое захватило меньше частиц, чем левое. Прохождение частиц через аномальное внутрилегочное артериовенозное соединение в системный кровоток доказывается наличием усиленного прохождения через почки

ные несущественные патологические изменения, и прогрессирующий, с диффузными губчатыми и пятнистыми включениями на ангиограмме. Фокальный тип, встречающийся реже, характеризуется наличием фокальных артериовенозных коммуникаций. Пациенты с прогрессирующим вариантом типов I и II могут демонстрировать слабый ответ на вдыхание кислорода. Разделение на ангиографические типы позволяет выбирать оптимальную тактику ведения пациентов. При типе I эмболизация, как правило, эффективна, при типе II изменения не обратимы, а риск церебральной эмболии высокий, поэтому проведение манипуляции не показано [1].

*Дифференциальный диагноз* вазопульмонального синдрома у пациентов с ЦП необходимо проводить со всеми состояниями, которые сопровождаются диспноэ и признаками гипоксемии.

*Причины диспноэ и гипоксемии при хронических заболеваниях печени*

- I. Кардиопульмональные заболевания, не связанные с ЦП:
  - ХОЗЛ;
  - сердечная недостаточность;
  - другие (пневмония, ателектазы, астма и др.).
- II. Состояния, связанные с заболеваниями печени:
  - асцит;
  - гепатогенный гидроторакс;
  - слабость мышц грудной клетки.
- III. Заболевания легочных сосудов:
  - гепатопульмональный синдром;
  - портопульмональная гипертензия.
- IV. Специфическое сочетание гепатопульмональных заболеваний:
  - первичный билиарный цирроз: легочное кровотечение, фиброзирующий альвеолит, легочные гранулемы;
  - $\alpha_1$ -антитрипсиновая недостаточность: панацинарная эмфизема.

В тех случаях, когда присутствуют признаки диспноэ и гипоксемии, не связанные с ЦП, в анамнезе всегда имеются указания на эти проявления. Так, при бронхиальной астме сообщают о типичных приступах, которые купируются бронхолитиками, определяются типичные нарушения функции внешнего дыхания; при пневмонии — очаговое поражение паренхимы легких с типичной клинической картиной.

Необходимо помнить о специфическом поражении легких при первичном билиарном циррозе (фиброзирующий альвеолит, легочные гранулемы, легочное кровотечение), о панацинарной эмфиземе при  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности.

Выраженный асцит и гидроторакс легко выявляют при ультрасонографии и рентгенологическом исследовании, и при их устранении отмечается значительная клиническая динамика.

### Лечение

Основное внимание при лечении ГПС уделяют коррекции портальной гемодинамики, ибо именно

она лежит в основе вазопульмональных проявлений при ЦП [30].

Не вызывает сомнения тот факт, что пациентам с ГПС показана длительная оксигенотерапия.

Согласно литературным данным, в ряде случаев возможна терапевтическая коррекция препаратами метиленового синего, пароксетина [8, 28]. Однако их эффекты непродолжительны. Исследования по применению октреотида, некоторых антибиотиков, противовоспалительных препаратов положительных результатов не показали [1, 21]. Использование плазмафереза также признано малоэффективным [3, 34]. Имеются сведения о позитивных результатах применения пентоксифиллина как ингибитора ФНО- $\alpha$  в эксперименте [39].

В исследованиях показано, что у пациентов с ГПС I типа снижение портального давления посредством трансюгулярного портосистемного шунтирования эффективно устраняет гипоксемию [16]. При ГПС II типа возможно проведение эмболизации крупных шунтов [1, 8].

У больных с ГПС ортотопическая трансплантация печени является методом выбора, несмотря на то что тяжелые циркуляторные расстройства в легких могут повышать послеоперационную летальность [17, 34]. При невозможности проведения трансплантации печени показана селективная кишечная деконтаминация.

Прогноз при ГПС неблагоприятный. Летальность составляет 41 % в пределах среднего периода наблюдения от 2 до 5 лет [1, 29].

### ПОРТОПУЛЬМОНАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Портопульмональная гипертензия (ППГ) представляет собой легочную гипертензию, связанную с печеночной патологией и/или ПГ, для которой характерны повышение давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в состоянии покоя и выше 30 мм рт. ст. при физической нагрузке, увеличение легочного сосудистого сопротивления  $> 240$   $\text{дин}\cdot\text{с}^{-1}\cdot\text{см}^{-5}$ , а также транспульмонального градиента  $> 12$  мм рт. ст. [10, 28].

ППГ встречается у 16—20 % больных ЦП [24].

### Этиопатогенез

Механизмы, которые приводят к возникновению ППГ, до конца не изучены.

В основе ППГ лежит портальная гипертензия. Существенное значение в реализации патофизиологических эффектов ППГ принадлежит вазодилаторам, таким как азота оксид (NO), пептиду, стимулирующему ген кальцитонина (CGRP), аденомедулину, натрийуретическому пептиду, интерлейкинам, ФНО- $\alpha$ , субстанции P и эндоканнобиоидам [10, 13]. Генетические факторы, воспаление с повышенным легочным фагоцитозом, кишечная эндотоксемия усугубляют дисфункцию печени.

Высокий сердечный выброс за счет увеличения нагрузки на легочные сосуды запускает компенсаторный механизм, связанный с активизацией эндотелиновых рецепторов типа A и B эндотелиальных и гладкомышечных клеток легочных артерий

и повышенной выработкой эндотелина-1, что поддерживает эффективность сосудистого сопротивления. По мере развития заболевания в результате пролиферации этих клеток происходит перестройка сосудистого русла (рис. 7) [4, 21].

Кровь из правых отделов сердца встречает сопротивление со стороны уменьшенного просвета легочных сосудов, что приводит к гипертензии в полости правого желудочка и прогрессирующей сердечной недостаточности. Следует отметить, что системное сосудистое сопротивление и сердечный выброс не отличаются от данных показателей пациентов с ЦП без ППГ [28].

**Клиника**

Типичным проявлением заболевания является одышка при физической нагрузке [10]. Пациенты также жалуются на утомляемость, сердцебиение, обмороки, дискомфорт в грудной клетке, отечность. Физикальные данные нередко отсутствуют [17]. Могут выявляться усиление второго тона на легочной артерии и систолический шум, свидетельствующий о недостаточности трикуспидального клапана. Такие признаки декомпенсированного цирроза печени, как отеки, асцит и расширенные яремные вены, могут быть также симптомами правожелудочковой недостаточности.

**Диагностика**

Диагноз ППГ основывается на установлении факта повышенного давления в легочной артерии и увеличенного легочного сосудистого сопротивления у больных ЦП. При этом необходимо исключить другие возможные причины их развития, к которым относятся клапанная патология сердца, левожелудочковая недостаточность, различные заболевания легких [28].

Следует обратить внимание, что иногда высокий сердечный выброс, вызывающий незначительное повышение давления в легочной артерии при

практически нормальном сосудистом сопротивлении, способствует гипердиагностике ППГ [10].

Значительные преимущества в диагностике ППГ имеет доплероэхокардиография, которая выявляет первые и наиболее точные признаки, такие как исчезновение пресистолического потока в легочной артерии, специфические формы легочной регургитации [4]. Определенное дополнительное значение имеют вектор-, электро-, фонокардиография, реопульмонография, исследование функции внешнего дыхания. Повышение давления в легочной артерии приводит к удлинению периода изоволемиического сокращения и расслабления правого желудочка, укорочению времени ускорения и периода изгнания потока в выходном тракте правого желудочка и легочной артерии.

В сомнительных случаях может быть выполнена катетеризация легочной артерии [10].

Совокупность клинико-инструментальных данных при ЦП с проявлениями ППГ позволяет определить степень тяжести патологии, что определяет не только прогноз, но и выбор лечебной тактики (табл. 1).

При гистологическом исследовании легочных сосудов изменения схожи с таковыми при первичной пульмональной артериальной гипертензии и включают пролиферацию, гипертрофию и фиброз.

Основные дифференциально-диагностические признаки ППГ и ГПС представлены в табл. 2.

**Лечение**

Больные с ППГ легкой степени в ее коррекции не нуждаются [1]. Для контроля заболевания этим пациентам, как правило, показано регулярное обследование, включая ежегодную доплероэхокардиографию [1]. Напротив, при тяжелом течении необходима специфическая терапия. При этом, принимая решение о выборе способа лечения, важно учитывать индивидуальные особенности пациента и прежде всего — тяжесть основного заболевания печени, совокупность факторов риска,



Рис. 7. Патогенез портопульмональной гипертензии

Таблица 1. Критерии тяжести ППГ

Показатель	Норма	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Функциональный класс по NYHA*	—	I—II	II—III	III—IV
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	15—24	25—34	35—44	> 45
Сердечный индекс, л·мин <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	2,5—4,0	> 2,5	> 2,5	< 2,0
Легочное сосудистое сопротивление, дин·с <sup>-1</sup> ·см <sup>-5</sup>	< 120	120—500	500—800	> 800
Давление в правом предсердии, мм рт. ст.	0—5	0—5	5—8	> 8
Прогноз	—	Благоприятный	Сомнительный	Плохой
Потребность в специфическом лечении	—	Нет	Сомнительная	Да
Обратимость после трансплантации печени	—	Да	Сомнительная	Нет

Примечание. \* NYHA — New York Heart Association.

Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки ППГ и ГПС

Признак	ГПС	ППГ
Жалобы	Платипноэ — усиление одышки в вертикальном положении и уменьшение ее в положении лежа	Синкопальные состояния, боль в грудной клетке
Осмотр	Цианоз, паукообразные гемангиомы, «барабанные палочки»	Выбухание яремных вен, акцент II тона на легочной артерии, шум трикуспидальной регургитации, анасарка
ЭКГ	Нет изменений	Гипертрофия правого желудочка, правограмма
Оксиметрия	Выраженная гипоксия	Умеренная/отсутствие гипоксии
Рентгенография ОГК	Норма	Кардиомегалия
КЭКДГ	Тест положительный	Тест отрицательный
Сканирование легких с ТСА	≥ 6 %	< 6 %
Пульмонография	Норма	Расширение главных легочных артерий
Другие особенности	Симптомы могут коррелировать с тяжестью ЦП	Симптомы не коррелируют с тяжестью ЦП

Примечание. ОГК — органы грудной клетки.

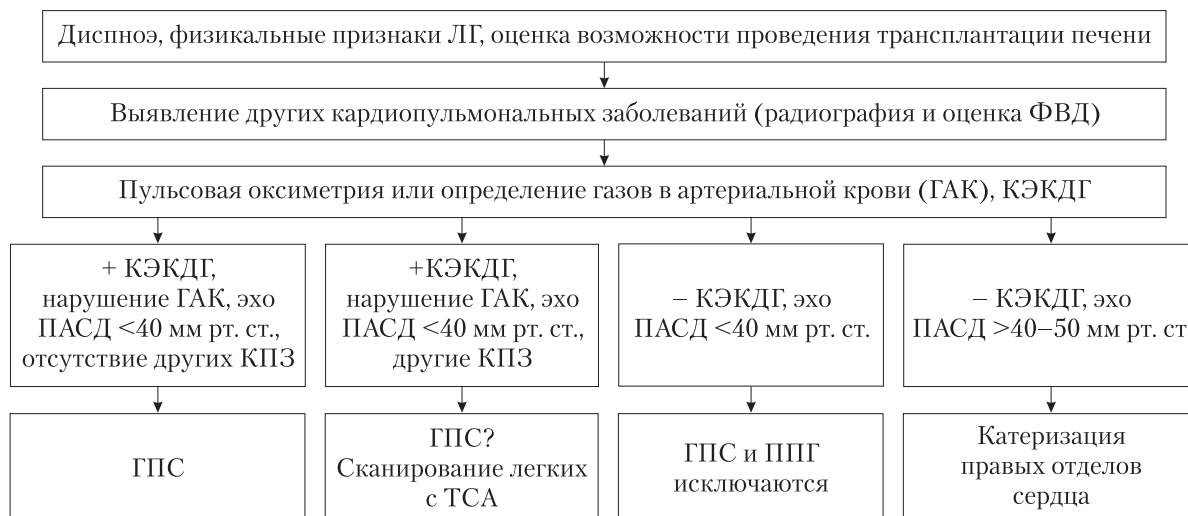


Рис. 8. Алгоритм диагностического поиска при подозрении на ППГ или ГПС у пациентов с ЦП:

ЛГ — легочная гипертензия, ФВД — функция внешнего дыхания.

продолжающееся употребление алкоголя и наркотиков [1].

Простагландины являются наиболее изученными препаратами для лечения пациентов с ППГ. Применение эпопростенола в виде внутривенных вливаний значительно уменьшает давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление, а также улучшает толерантность к физической нагрузке без влияния на долгосрочную выживаемость [1].

Для лечения первичной легочной гипертензии рекомендуют блокаторы рецепторов эндотелина (босентан, энрасентан) [32]. Однако при ЦП, из-за гепатотоксического эффекта, вопрос о назначении их больным с ППГ дискутируется. Изучают силденафил при ППГ, однако однозначных данных о его эффективности пока нет [9, 26].

Ортопическая трансплантация печени показана лишь пациентам с ППГ легкой и средней тяжести, когда заболевание обратимо [5, 10, 25]. Доказано, что в тяжелых случаях застой крови в печеночных венах ограничивает перфузию трансплантата и способствует его первичной дисфункции.

Пятилетняя выживаемость пациентов с ППГ при давлении в легочной артерии > 59 мм рт. ст. и отсутствии других факторов риска, как правило, не превышает 10 % [24, 31, 33].

В целом при наличии у пациента ЦП клинических и физикальных данных, позволяющих предположить вазопульмональные изменения, необходимо следовать представленному на рис. 8 алгоритму.

В заключение хотелось бы отметить, что вазопульмональные осложнения цирроза печени являются серьезной проблемой, с которой нередко сталкивается врач при курации пациентов. Зачастую такие проявления ЦП остаются незамеченными. Скринингу на наличие вазопульмональных осложнений ЦП больше подвержены кандидаты на ортотопическую трансплантацию печени. Учитывая, что гепатопульмональный синдром и портопульмональная гипертензия значительно ухудшают прогноз и увеличивают смертность пациентов циррозом печени, ранняя диагностика этих осложнений позволяет предотвратить их прогрессирование. К сожалению, на сегодняшний день лечение вазопульмональных проявлений ЦП носит неспецифический, симптоматический, паллиативный характер. Тем не менее в последние годы активно продолжают изучать механизмы формирования гепатопульмонального синдрома и портопульмональной гипертензий у пациентов ЦП, что позволит в ближайшем будущем изменить терапевтическую стратегию лечения этих осложнений.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2008.— № 2.— С. 12—17.
2. Бурневич Э., Елизарова С. Печеночно-легочной синдром // Врач.— 2004.— № 12.— С. 17—19.
3. Arguedas M.R., Fallon M.B., Fallon M.B. Hepatopulmonary syndrome // Curr. Treat. Options Gastroenterol.— 2005.— Vol. 8.— P. 451—456.
4. Benjaminov F.S., Prentice M., Sniderman K.W. et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites // Gut.— 2003.— Vol. 52 (9)— P. 1355—1362.
5. Colle I.O., Moreau R., Godinho E. et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study // Hepatol.— 2003.— Vol. 37 (2)— P. 401—409.
6. Cotton C.L., Gandhi S., Vaitkus P.T. et al. Role of echocardiography in detecting pulmonary hypertension in liver transplant candidates // Liver Transpl.— 2002.— Vol. 8.— P. 1051—1054.
7. Deibert P., Allgaier H.-P., Loesch S. et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry // BMC Gastroenterol.— 2006.— Vol. 6:15.
8. Gaines D.I., Fallon M.B. Hepatopulmonary syndrome // Liver Internat.— 2004.— Vol. 24.— P. 397—401.
9. Ghofrani H.A., Rose F., Schermuly R.T. et al. Oral sildenafil as longterm adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension // J. Am. Coll. Cardiol.— 2003.— Vol. 42.— P. 158—164.
10. Golbin J.M., Krowka M.J. Portopulmonary hypertension // Clin. Chest Med.— 2007.— Vol. 28(1)— P. 203—218.
11. Hira H.S., Kumar J., Tyagi S.K., Jain S.K. A study of hepatopulmonary syndrome among patients of cirrhosis of liver and portal hypertension // Indian J. Chest Dis. Allied Sci.— 2003.— Vol. 45 (3)— P. 165—171.
12. Hoepfer M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome // Lancet.— 2004.— Vol. 363.— P. 1461—1468.
13. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a National registry // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2006.— Vol. 173 (9)— P. 1023—1030.
14. Ioachimescu O.C., Mehta A.C., Stoller J.K. Hepatopulmonary syndrome following portopulmonary hypertension // Eur. Respir. J.— 2007.— Vol. 29(6)— P. 1277—1280.
15. Kato H., Katori T., Nakamura Y., Kawarasaki H. Moderate-term effect of epoprostenol on severe portopulmonary hypertension // Pediatr. Cardiol.— 2003.— Vol. 24 (1)— P. 50—53.
16. Kaymakoglu S., Kahraman T., Kudat H. et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients // Dig. Dis. Sci.— 2003.— Vol. 48.— P. 556—560.
17. Krowka M.J., Susan Mandell M., Ramsay M.A.E. et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: A report of the multicenter liver transplant database // Liver Transplant.— 2004.— Vol. 10 (2)— P. 174—182.
18. Lange P.A., Stoller J.K. The hepatopulmonary syndrome. Effect of liver transplantation // Clin. Chest Med.— 1996.— Vol. 17.— P. 115—123.
19. Luo B., Liu L., Tang L. et al. ET1 and TNFalpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2004.— Vol. 286 (2)— P. 294—303.
20. Morales J., Santos S., de Jover L. et al. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension // Respir. Med.— 2004.— Vol. 98.— P. 225—234.

21. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension // *Swiss. Med. Wkly.*— 2003.— Vol. 133 (11—12).— P. 163—169.
22. Noli K., Solomon M., Golding F., Charron M. Prevalence of Hepatopulmonary Syndrome in Children // *Pediatrics.*— 2008.— Vol. 121(3).— P. e522 — e527.
23. Pacca R., Maddukuri P., Pandian N.G., Kuvin J.T. Echocardiographic detection of intrapulmonary shunting in a patient with hepatopulmonary syndrome: case report and review of the literature // *Echocardiography.*— 2006.— Vol. 23.— P. 56—59.
24. Le Pavec J., Souza R., Herve P. et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2008.— 178 (6).— P. 637—643.
25. Pirenne J., Verleden G., Nevens F. et al. Combined liver and heart-lung transplantation in liver transplant candidates with refractory portopulmonary hypertension // *Transplant.*— 2002.— Vol. 73.— P. 140—142.
26. Reichenberger F., Voswinkel R., Steveling E. et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.*— 2006.— Vol. 28 (3).— P. 563 — 567.
27. Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome — a liver-induced lung vascular disorder // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358 (22).— P. 2378 — 2387.
28. Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD) // *Eur. Respir. J.*— 2004.— Vol. 24.— P. 861—880.
29. Schenk P., Schoniger-Hekele M., Fuhrmann V. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis // *Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 125.— P. 1042—1052.
30. Shah V.H., Kamath P. Management of portal hypertension // *Postgrad. Med.*— 2006.— Vol. 119 (3).— P. 14—18.
31. Sigel C.S., Harper T.C., Thorne L.B. Postpartum sudden death from pulmonary hypertension in the setting of portal hypertension // *Obstet. Gynecol.*— 2007.— Vol. 110 (2).— P. 501—503.
32. Sitbon O., Badesch D.B., Channik R.N. et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary artery hypertension // *Chest.*— 2003.— Vol. 124.— P. 247—254.
33. Swanson K.L., McGoon M.D., Krowka M.J. Survival in patients with portopulmonary hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2003.— Vol. 167.— P. A693.
34. Swanson K.L., Wiesner R.H., Krowka M.J. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 41.— P. 1122—1129.
35. Tang L., Luo B., Patel R.P. et al. Modulation of pulmonary endothelial endothelin B receptor expression and signaling: implications for experimental hepatopulmonary syndrome // *Am. J. Physiol.*— 2007.— Vol. 292 (6).— P. L1467—L1472.
36. Teuber G., Teupe C., Dietrich C.F. et al. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis // *Eur. J. Intern. Med.*— 2002.— Vol. 13.— P. 311—318.
37. Torno M.S., Witt M.D., Sue D.Y. Hepatopulmonary syndrome in HIV-hepatitis C virus coinfection: a case report and review of the literature // *Clin. Infect. Dis.*— 2004.— Vol. 39.— P. e25—e29.
38. Vidal Bonet L., Del Rio Vizoso M., Riera M., Sala Llinas E. Hepatopulmonary syndrome and HIV infection // *Med. Clin.*— 2004.— Vol. 123.— P. 439.
39. Zhang J., Ling Y., Tang L. et al. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome // *J. Appl. Physiol.*— 2007.— Vol. 102 (3).— P. 949—955.

**О.Я. Бабак, К.О. Просоленко, О.В. Колесникова**  
**ВАЗОПУЛЬМОНАЛЬНІ УСКЛАДНЕННЯ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ:**  
**ВІД ТЕОРІЇ ДО ПРАКТИКИ**

Наведено дані про поширення та етіопатогенез вазопульмональних ускладнень цирозу печінки. Розглянуто алгоритми діагностики і лікування гепатопульмонального синдрому та портопульмональної гіпертензії. Обговорено питання диференціальної діагностики цих станів.

**О.Я. Babak, К.О. Prosolenko, О.В. Kolesnikova**  
**VASOPULMONARY COMPLICATIONS OF LIVER CIRRHOSIS:**  
**FROM THEORY TO PRACTICE**

The article presents data on the prevalence, etiology and pathogenesis of vasopulmonary complications of liver cirrhosis. The algorithms of diagnostics and treatment of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension have been considered. The issues of the differentiated diagnostic of these pathologies have been discussed.