

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-203-212

УДК 616.36-004-06:616.24-008.4-07-085

EDN: NZBGNM



**А.С. Цымбал¹, М.А. Карнаушкина*¹, О.С. Аришева¹,
Н.Д. Кислый², Ж.Д. Кобалава¹**

¹— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Москва, Россия

²— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и КЛД, Москва, Россия

ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

**A.S. Tsymbal¹, M.A. Karnaushkina*¹, O.S. Arisheva¹,
N.D. Kislyy², Z.D. Kobalava¹**

¹— Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia" (RUDN University), Department of Internal Medicine with a course of cardiology and functional diagnostics named after academician V.S. Moiseev, Moscow, Russia

²— Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia" (RUDN University), Department of Internal Medicine with a course of endocrinology, hematology and clinical and laboratory diagnostics, Moscow, Russia

Hepatopulmonary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis: Prevalence, Clinical Significance, Clinical Features, Therapeutic Approaches

Резюме

Гепатопульмональный синдром является тяжёлым осложнением хронических заболеваний печени, значительно снижающим качество и продолжительность жизни пациентов, патогенетическим проявлением которого является гипоксемия и внутрилёгочные вазодилатации. По данным некоторых авторов он выявляется у 35 % пациентов с терминальной стадией поражения печени. Основное клиническое проявление гепато-пульмонального синдрома — прогрессирующая одышка с возможным возникновением платипноэ и ортодеksии. Однако, его диагностика вызывает трудности, так как «золотой стандарт» — трансторакальная эхокардиография с внутривенным введением контрастного препарата — инвазивная процедура, требующая специфического оснащения и не получившая широкого распространения в лечебных учреждениях Российской Федерации. В качестве дополнительного метода используется физикальный осмотр, при котором могут выявляться телеангиоэктазии, цианоз, изменение пальцев рук по типу «барабанных палочек», а ногтей по типу «часовых стекол», однако эти проявления не обладают высокой специфичностью. В связи с этим необходимо продолжать дальнейший поиск малоинвазивных, применимых в рутинной практике диагностических методов и лабораторных маркёров. В этом обзоре представлены данные о распространённости, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении этого синдрома. Его целью является структурирование современных данных и накопленного опыта для более ранней верификации диагноза и, соответственно, применения оптимальной тактики ведения пациентов с данной патологией. Основным эффективным методом лечения гепатопульмонального синдрома в настоящий

*Контакты: Мария Александровна Карнаушкина, e-mail: kar3745@yandex.ru

*Contacts: Maria A. Karnaushkina, e-mail: kar3745@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

момент является пересадка печени, поэтому его раннее выявление позволяет своевременно направить пациента в центр трансплантологии для включения в лист ожидания, назначив при необходимости длительную кислородотерапию, что значимо продлевает жизнь пациентов и улучшает ее качество.

Ключевые слова: гепатопульмональный синдром, цирроз печени, гипоксемия, вазодилатации, одышка, ортодексия, платипноэ

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.01.2023 г.

Принята к публикации 09.03.2023 г.

Для цитирования: Цымбал А.С., Карнаушкина М.А., Аришева О.С. и др. ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(3): 203-212. DOI: EDN: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-203-212. NZBGNM

Abstract

Hepatopulmonary syndrome is a severe complication of chronic liver diseases, significantly reducing the quality and duration of patient's lives, the pathogenetic manifestation of which is hypoxemia and intrapulmonary vasodilation. The disease is widespread enough: according to some authors, up to 35 % of patients with the terminal stage of liver damage suffer from this syndrome. The main clinical manifestation is progressive dyspnea with possible occurrence of platypnea and orthodexia. Diagnosis is difficult, since the "gold standard" — transthoracic echocardiography with intravenous injection of contrast agent — is an invasive procedure requiring specific equipment, that's why it is poorly used in medical institutions of the Russian Federation. Physical examination is used as an additional method, in which we see dyspnea, cyanosis, spider nevi, digital clubbing, but these manifestations are not highly specific. Therefore, there is an urgent need for minimally invasive, widespread diagnostic methods and clinical markers that can provide early verification of the diagnosis. This review presents data on the prevalence, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of this syndrome. The aim of this review is to structure the current data and the accumulated experience for an earlier verification of the diagnosis and accordingly, to apply the optimal management tactics for patients with this pathology. Liver transplantation is currently the main effective method of treatment. Patients with hepatopulmonary syndrome who underwent liver transplantation have been proven to have better survival rate.

Key words: hepatopulmonary syndrome, cirrhosis, hypoxemia, vasodilatations, dyspnea, orthodeoxia, platypnea

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.01.2023

Accepted for publication on 09.03.2023

For citation: Tsymbal A.S., Karnaushkina M.A., Arisheva O.S. et al. Hepatopulmonary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis: Prevalence, Clinical Significance, Clinical Features, Therapeutic Approaches. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(3): 203-212. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-203-212. EDN: NZBGNM

А/а градиент — альвеолярно-артериальный градиент, CO — монооксид углерода, DL_{CO} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, ET-1 — эндотелин-1, ETB — рецептор эндотелина легочных сосудов-B, NO — оксид азота, PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови, Sat O_2 — сатурация кислородом крови, TIPS — трансъюгулярное внутрипеченочное портокавальное шунтирование, VEGF — фактора роста эндотелия сосудов, ГПС — гепатопульмональный синдром, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ТП — трансплантация печени, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ЭХО-КГ — эхокардиография

Введение

Гепатопульмональный синдром (ГПС) является серьёзным осложнением заболеваний печени, включающим триаду признаков: цирроз печени и/или портальную гипертензию, артериальную дезоксигенацию и внутрилёгочные сосудистые дилатации. По данным опубликованных исследований данный синдром ухудшает прогноз у пациентов с хроническими заболеваниями печени при наличии печеночной недостаточности. При проведении многофакторного анализа со статистической поправкой на влияние таких факторов как тяжесть цирроза печени, возраст, пол было установлено, что ГПС является независимым фактором увеличения смертности (ТП) [1-3].

В 1884 году Флукигер впервые опубликовал клиническое наблюдение женщины с циррозом печени, цианозом

и симптомом «барабанных палочек». Позже в 1977 году для описания данной клинической симптоматики Кеннеди и Кнудсоном был предложен термин «гепато-пульмональный синдром». При проведении у этих пациентов посмертных морфологических исследований они выявили расширение лёгочных сосудов и значимую периферическую дилатацию лёгочных артерий на прекапиллярном и капиллярном уровнях без каких-либо других изменений лёгочной паренхимы [4]. До 1988 года для лечения ГПС использовались только консервативные методы лечения, эффективность которых была достаточно низкая [5]. ГПС до этого долгое время считался противопоказанием к проведению ТП, однако после многочисленных исследований ситуация изменилась диаметрально противоположно: было отмечено, что трансплантация приводит к обратному развитию гипоксемии, а также к су-

щественному увеличению выживаемости. Это открытие в сочетании с отсутствием эффективного медикаментозного лечения привело к тому, что ТП стала основным методом лечения ГПС [5].

В представленной статье мы провели систематический анализ исследований, посвященных взаимосвязи клинико-лабораторных и инструментальных маркеров с клинической картиной, тяжестью и прогнозом ГПС, а также обсудили возможные направления дальнейшей работы в этой области.

Цель исследования: на основании опубликованных данных о распространенности, патогенезе, клинико-лабораторных и инструментальных данных о ГПС у пациентов с циррозом печени сформировать перечень наиболее значимых клинических маркеров для осуществления ранней верификации диагноза и начала терапии в реальной клинической практике.

Материалы и методы:

В ходе исследования был выполнен поиск и анализ статей в базе PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), опубликованных за период с января 2017г по август 2022г. Поисковый запрос содержал слова “hepatopulmonary” и производные, “syndrome” и производные, “cirrhosis” и производные, “hypoxemia” и производные, “vasodilatation” и производные, “orthodeoxia” и производные, “platypnea” и производные, “treatment” и производные, “liver transplantation” и производные,

“diffusing capacity” и производные, “cardiac involvement” и производные. Для сужения круга поиска были исключены статьи, содержащие слова “children” с вариациями. Таким образом, поисковый алгоритм выглядел так: “liver cirrhosis” OR “prevalence” OR “diagnosis” OR “vasodilatation” OR “clinical features” OR “orthodeoxia” OR “platypnea” OR “treatment” OR “liver transplantation” OR “pulmonary dysfunction” OR “diffusing capacity” OR “cardiac involvement” OR “myocardial function” AND “hepatopulmonary syndrome”.

При применении представленного алгоритма поиска первоначально было обнаружено 255 статей. В последующем, из 255 статей были исключены 47 статей с исследованием лиц младше 18 лет. Затем было исключено 130 публикаций, которые не полностью соответствовали цели настоящего исследования (статьи были посвящены хирургическому лечению ГПС, а не диагностике его, также основным направлением изучения была портальная гипертензия, а не ГПС). Список сократился до 78 статей.

После тщательного анализа содержания публикаций из полученного списка были дополнительно исключены статьи, в которых либо имелось указание на обследование больных с заболеваниями печени без развития цирроза, либо не имелось необходимых для достижения цели настоящего исследования данных обследования пациентов. Исключались отдельные клинические случаи в связи с немногочисленностью описаний данных пациентов. Из списка отсеивались работы, в которых ассоциация ГПС с тяжелым течением заболеваний печени оказалась статистически незначимой ($p > 0,05$). Таким образом, на последнем этапе анализа данных литературы по обсуждаемому вопросу из 78 статьи было исключено еще 55 публикаций.

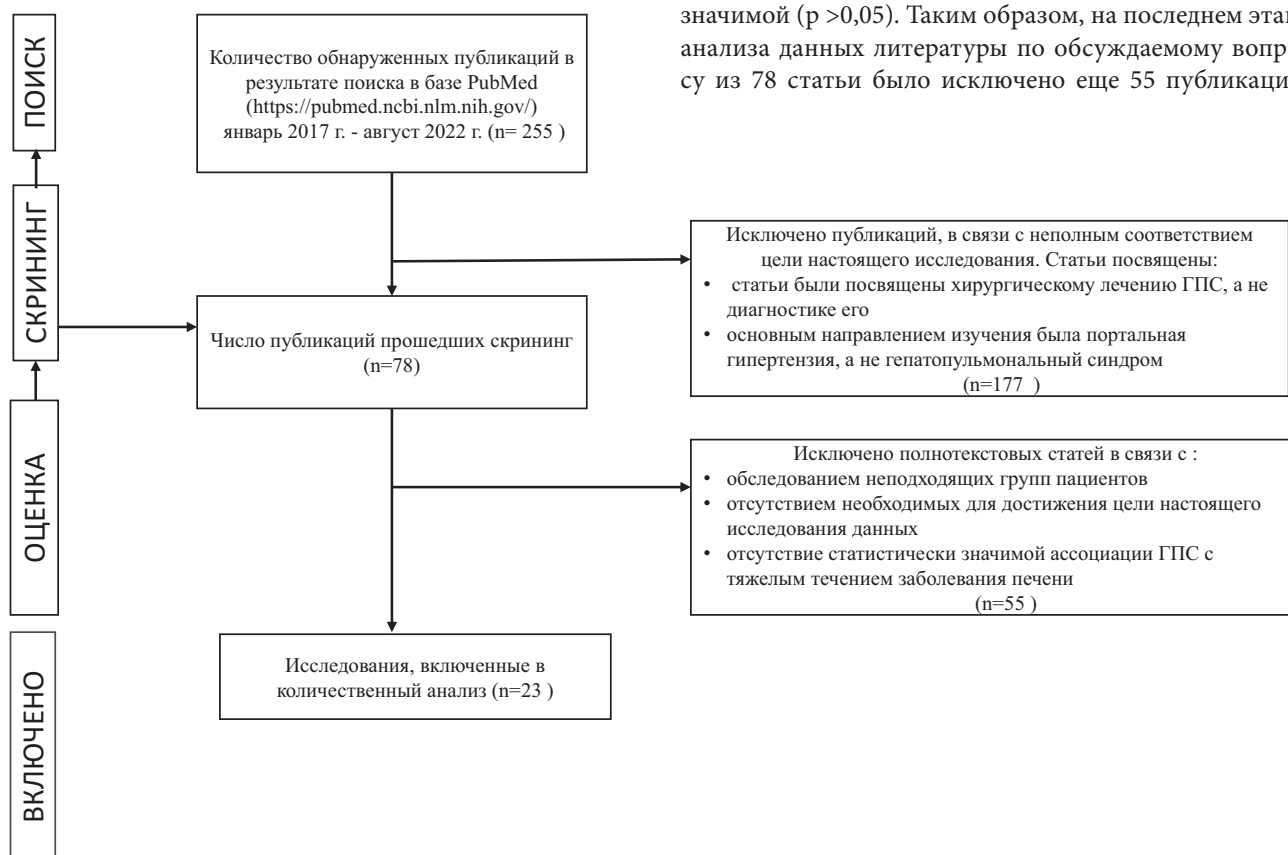


Рисунок 1. Схематическое изображение процесса отбора публикаций, посвященных диагностике гепатопульмонального синдрома у пациентов с циррозом печени

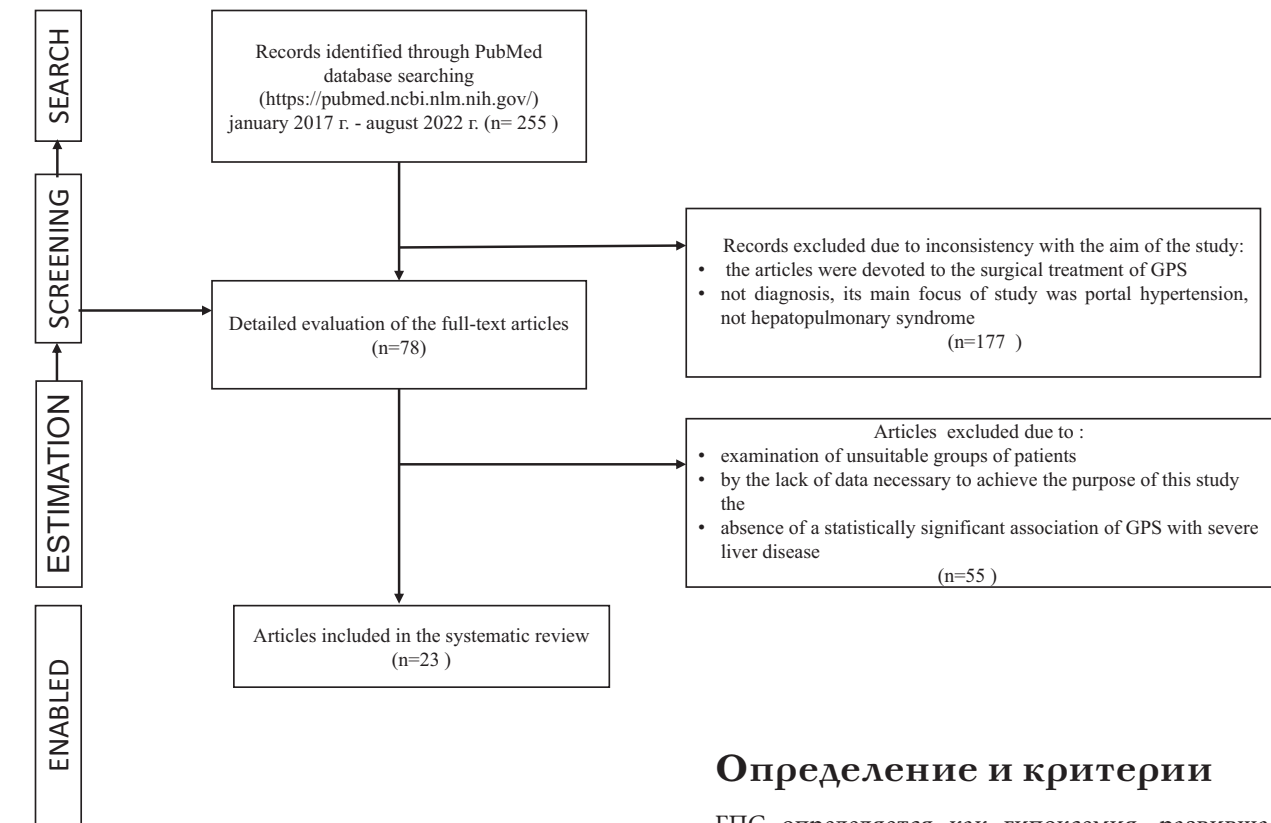


Figure 1. Schematic representation of the selection process for publications on hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis

В результате проведенного поиска был сформирован список из 23 публикаций, в которых продемонстрирована четкая ассоциативная связь наличия ГПС с ухудшением качества жизни и увеличением смертности пациентов, важности раннего скрининга и поиска новых методов исследований для улучшения выживаемости и прогноза пациентов с ГПС (рис. 1).

Таблица 1. Критерии постановки ГПС (с изменениями) [6, 7]
Table 1. Diagnostic criteria for hepatopulmonary syndrome (with changes) [6, 7]

Показатель/ Parameter	Определение/ Definition
Оксигенация/ Oxygenation	PaO ₂ <80 мм рт.ст. и/или A/a градиент с поправкой на возраст > 15 мм рт. ст. или 20 мм рт. ст., если возраст > 64 лет, при дыхании воздухом в помещении/ PaO ₂ <80 mmHg or PA-a ₂ O ₂ > 15 mmHg; > 20 mmHg for patients aged > 64 years old
Внутрилёгочная вазодилатация/ Pulmonary vasodilation	Подтверждено ЭХО-КГ с контрастным усилением или перфузионным сканированием легких, показывающим наличие шунта >6%/ Positive CEE or 99mTcMAA, showing the presence of a shunt >6%
Заболевание печени/ Liver disease	Цирроз печени и/или наличие печеночной недостаточности/ Cirrhosis and/or liver failure

Примечание: A/a градиент — альвеолярно-артериальный градиент, PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови, ЭХО-КГ — эхокардиография
Note: CEE — contrast-enhanced echocardiography, PaO₂ — arterial oxygen tension, PA-a₂O₂ — alveolar-arterial oxygen tension difference, 99mTcMAA — perfusion lung scanning using technetium-99m-labelled macroaggregated albumin

Определение и критерии

ГПС определяется как гипоксемия, развившаяся вследствие расширения лёгочных сосудов и образования сосудистых шунтов при заболеваниях печени с наличием портальной гипертензии или без нее [6]. Критерии постановки диагноза ГПС представлены в таблице 1.

В ходе проведенных исследований была выявлена корреляция тяжести ГПС с тяжестью заболевания печени и, оцениваемой по шкале MELD (Model for End-Stage Liver Disease) [4], используемой для расчета прогноза выживаемости пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности.

В таблице 2 представлена классификация ГПС, основанная на оценке степени нарушения легочного газообмена, характеризующегося снижением уровня кислорода в артериальной крови [6] (табл.2).

Таблица 2. Классификация ГПС по степени тяжести нарушения оксигенации крови [6]
Table 2. Grading of severity of hepatopulmonary syndrome [6]

Стадия/ Stage	A-a градиент, мм рт.ст./ PA-a ₂ O ₂ , mmHg	PaO ₂ , мм рт.ст./ PaO ₂ , mmHg
Лёгкая степень/ Mild	≥15	≥ 80
Умеренная/ Moderate	≥15	≥ 60 <80
Тяжелый/ Severe	≥15	≥ 50 <60
Очень тяжелый/ Very severe	≥15	<50 при комнатном воздухе или <300 при вдыхании 100 % кислорода/ (<300 on 100 % O ₂)

Примечание: A/a градиент — альвеолярно-артериальный градиент, PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови
Note: PaO₂ — arterial oxygen tension, PA-a₂O₂ — alveolar-arterial oxygen tension difference

Из представленной таблицы видно, что тяжесть ГПС зависит от уровня парциального давления кислорода в артериальной крови, при альвеолярно-артериальном градиенте, превышающем 15 mmHg и являющемся одним из наиболее чувствительных маркеров для выявления ранней артериальной гипоксии.

Распространённость

Согласно исследованиям, ГПС выявляется у 5-35 % пациентов с терминальной стадией поражения печени. Такой разброс данных, вероятно, связан с применением различных диагностических критериев постановки диагноза [8,9]. Так, американские ученые показали, что при проведении контрастной ЭХО-КГ ГПС был выявлен у 38 % пациентов с хроническим заболеванием печени, однако только у 17,5 % из этих пациентов диагностирована гипоксемия [30]. Использование А/а градиента в качестве более чувствительного маркера гипоксии, а также скрининг бессимптомных пациентов с циррозом печени привели к более высокой частоте выявляемости ГПС [10].

Патогенез

Патогенез ГПС до конца не изучен, в литературе встречаются противоречивые данные. Наиболее часто этот синдром ассоциирован с тяжёлым циррозом печени, сопровождающимся синдромом портальной гипертензии, однако он может встречаться и при других нозологиях: нецирротический портальный фиброз печени (идиопатическая портальная гипертензия) и внепечёночная обструкция воротной вены [11, 12].

Основная информация о патогенезе ГПС была получена в ходе экспериментов на животных. Наиболее часто использовалась перевязка общего желчного протока у крыс, что вызывало у них развитие вторичного билиарного цирроза печени и приводило к снижению оксигенации крови и внутрилёгочной вазодилатации [13]. Результаты исследований на экспериментальных моделях показали, что главной причиной формирования ГПС являются расширение капилляров и формирование внутрилёгочных шунтов, приводящих к снижению оксигенации крови из-за нарушения вентиляционно-перфузионных отношений и увеличению альвеолярно-артериального градиента. Авторы исследования отметили преимущественное расширение лёгочных прекапиллярных и капиллярных сосудов до 15-100 мкм (в норме диаметр этих сосудов колеблется от 8 до 15 мкм), увеличение их количества и расширение капилляров плевры [14].

В ходе проведенных исследований было установлено, что у пациентов с ГПС при нормальной вентиляционной способности легких выявляется снижение их диффузионной способности (DL_{CO}), которое может объясняться, как развитием легочного шунта, так и утолщением альвеолярно-капиллярной мембраны на фоне эндотелиита [7, 15-16]. Развитие последнего связывают с активацией синтеза эндотелина, продуцирующегося хоангиоцитами печени. Эти данные находят подтверждение в экспериментальных моделях на

крысах. В ходе проведения исследования Zhang J и соавторы выявили, что пролиферирующие хоангиоциты продуцируют эндотелин-1 (ЕТ-1), активирующий рецептор эндотелина легочных сосудов-В (ЕТВ), который, в свою очередь, опосредует активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) — предшественницы NO, что приводит к развитию воспалительного процесса в эндотелии сосудов [17-20]. В ходе клинических исследований у пациентов с ГПС Rolla G и соавторы в 1997-1998 гг. отметили повышенное содержание NO в выдыхаемом воздухе, связав это с повышенной продукцией его эндотелием лёгочных сосудов. После трансплантации печени уровень выдыхаемого NO нормализовался [21, 22], что также подтверждает роль эндотелиита в формировании гепатопульмонального синдрома.

Считается, что основной причиной расширения прекапиллярных и капиллярных сосудов при ГПС является потеря тонуса лёгочных капилляров и ингибирование лёгочных вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1, серотонин, ангиотензин II, гистамин, простагландин и повышенная выработка оксида азота (NO). [16]. Также, согласно исследованиям, к медиаторам, вызывающим лёгочную вазодилатацию относят монооксид углерода (CO) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [17, 18]. В качестве еще одного механизма расширения лёгочных сосудов Rabiller A. (2002), Sztrymf B. (2005), Zhang H.Y. (2007), и их соавторами была рассмотрена теория о бактериальной транслокации флоры кишечника пациентов с портальной гипертензией, которая приводит к макрофагальной инфильтрации паренхимы легких. Эта гипотеза подтверждается положительным эффектом от лечения норфлоксацином, полученной на экспериментальной модели развития цирроза у крыс [23-25].

Также существует гипотеза, что развитие гипоксемии у пациентов с ГПС может быть связано с утолщением альвеолярно-капиллярной мембраны из-за накопления в ней коллагена на фоне хронического воспалительного процесса, развивающегося как вследствие эндотелиита, так и на фоне транслокации бактериальной флоры кишечника [26-28].

Клиническая картина

Прогрессирующая одышка является основным клиническим проявлением ГПС. Это подтверждается данными многоцентрового исследования, проведенного Michael B. Fallon и Michael J. Krowka в США в 2008г. Ими было выявлено, что у пациентов с ГПС одышка встречалась в 1,65 раз чаще, чем у пациентов без данного синдрома [2]. Особенностью одышки при ГПС является возникновение платипноэ и ортодексии, являющиеся высокоспецифичными, но не патогномичными признаками. Платипноэ — это усиление одышки при переходе из горизонтального положения пациента в вертикальное, тогда как ортодексия — это снижение парциального давления кислорода более, чем на 4 мм рт.ст. и/или уменьшение насыщения кислорода более, чем на 5 % при вертикализации пациента [29]. Причиной их развития считается усиление нарушений вентиляционно-перфузионных соотношений при изменении

положения тела вследствие увеличения эффекта легочного шунта [30].

Следует отметить, что ГПС может протекать бессимптомно, особенно у пациентов с лёгкой гипоксией. Наблюдения показывают, что одышка наблюдается чаще у пациентов со снижением PaO_2 менее 70 мм рт.ст., что обуславливает позднее выявление данного синдрома [31].

При физикальном осмотре пациента с ГПС могут выявляться телеангиоэктазии, цианоз, изменение пальцев рук по типу «барабанных палочек», а ногтей по типу «часовых стекол» [32]. У пациентов с хроническими заболеваниями печени, имеющих телеангиоэктазии, распространённость ГПС выше, чем у пациентов, не имеющих данного симптома [33].

Таким образом, все пациенты с хроническими заболеваниями печени, предъявляющие жалобы на одышку, должны быть скринированы на наличие ГПС.

Методы диагностики внутрилёгочной вазодилатации

Золотым стандартом диагностики внутрилёгочной вазодилатации считается трансторакальная контрастная ЭХО-КГ со вспененным физиологическим раствором, преимуществом которой является низкая инвазивность и достаточная чувствительность. Обычный физиологический раствор встряхивают, чтобы образовались микропузырьки диаметром >10 мкм, вводят в периферическую вену на руке во время четырёхкамерной трансторакальной ЭХО-КГ, и оценивают, попадает ли вспененная жидкость в левые отделы сердца. В норме размер лёгочных капилляров колеблется от 8 до 15 мкм, что не позволяет проходить микропузырькам, однако при наличии расширенного сосудистого русла и/или артериовенозного шунтирования микропузырьки избегают захвата лёгкими и достигают левых отделов сердца через 3-6 сердечных циклов после их первого появления в правом предсердии [34].

Несмотря на то, что более чувствительным методом определения внутрилёгочной вазодилатации является контрастная чреспищеводная ЭХО-КГ, этот метод не рекомендован для проведения у пациентов с циррозом печени из-за потенциального риска повреждения варикозно расширенных вен пищевода [35, 36].

Ещё одним инструментальным методом диагностики гепатопульмонального синдрома является радиоизотопное сканирование с макроагрегированным альбумином. При наличии внутрилёгочной вазодилатации частицы альбумина, меченные технецием, способны достигать внелёгочных участков и обнаруживаться в головном мозге, почках и других органах. Церебральное поглощение считается патологическим, если оно превышает или равно 6% [3]. Преимущество данного метода заключается в возможности количественной оценки внутрилёгочной вазодилатации, а также в высокой специфичности. Основным его недостатком является невозможность дифференциальной диагностики внутрисердечного и внутрилёгочного шунтирования, а также более низкая чувствительность [37].

Дополнительные методы исследования

Рентгенография органов грудной клетки, а также компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) чаще всего используется для исключения сопутствующих заболеваний лёгких. Убедительных данных об использовании данных методов непосредственно для диагностики ГПС нет [6,38]. Согласно ретроспективному исследованию, проведённому Yingming Amy Chen и соавт. в 2016 г. в Канаде, компьютерная томография лёгких не может быть использована для постановки диагноза ГПС, так как с помощью неё есть возможность выявить только системную вазодилатацию. Авторы исследования считают, что при рентгенологическом исследовании ОГК у пациентов с хроническими заболеваниями печени все же могут быть выявлены двухсторонние узловые или ретикулярные изменения в базальных отделах легких, обусловленные расширением периферических легочных артерий в нижних долях. Эти данные могут быть подтверждены при проведении КТ ОГК: у пациентов с хроническими заболеваниями печени выявляется увеличение отношения диаметра сегментарной артерии и сегментарного бронха >2 при нормальных размерах центральных легочных артерий. Однако, этот признак может наблюдаться как у пациентов с ГПС, так и без него, например, при развитии тромбоэмболии легочной артерии. Результаты проведенного исследования показывают, что признаки системной вазодилатации при заболеваниях печени могут быть обнаружены при проведении КТ ОГК, однако, эти рентгенологические симптомы не играют значимой роли в диагностике ГПС [39]. Мы нашли только два исследования с малой выборкой, которые демонстрируют более частое выявление расширения базиллярных легочных артерий у пациентов с ГПС по сравнению с пациентами с циррозами, но без данного синдрома [40-41].

Ангиопульмонография также редко используется для диагностики ГПС. Это связано с инвазивностью и низкой чувствительностью метода к выявлению внутрилёгочной дилатации. Он показан пациентам с тяжелой гипоксемией и низким ответом на ингаляцию 100 % кислорода, а также для решения вопроса об эмболизации артериовенозных шунтов [42].

Нарушение функции внешнего дыхания у пациентов с ГПС может проявляться снижением жизненной ёмкости лёгких и объёма форсированного выдоха в течение первой секунды (ОФВ_1) [2, 43].

Более чувствительным функциональным методом исследования функции легких у больных с ГПС является определение диффузионной способности по монооксиду углерода (DL_{CO}), которая у пациентов с ГПС часто оказывается снижена [2,43]. Основываясь на данных исследования, проведённого Moon-Seung Park и Min-Ho Lee в 2012 г. в Южной Корее, нарушение диффузии чаще выявляется у пациентов с прогрессирующим течением заболевания печени и коррелирует со степенью его тяжести. Авторы наглядно показали, что при минимальных изменениях показателей спирометрии в виде снижения

общей емкости легких легкой степени у пациентов с ГПС наблюдается снижение диффузионной способности легких. Таким образом, изменение DL_{CO} может являться важным диагностическим маркером для прогнозирования развития гепатопульмонального синдрома у пациентов с хроническим заболеванием печени [44].

Интерес вызывает исследование, проведенное Z. Alipour и соавторами в 2020 г., в котором сравнивали сцинтиграфию легких с альбумином человеческой сыворотки, меченным ^{99m}Tc -Технецием и контрастную ЭХО-КГ. Полученные исследователями данные показали, что помощью сцинтиграфии легких ГПС был выявлен у 13 пациентов (48,1 %), в то время как с помощью контрастной ЭХО-КГ данный синдром был обнаружен только у 5 (18,51 %) пациентов [45].

В 2022 А. Singhai и соавторы предложили использовать тест с 6-минутной ходьбой в качестве скринингового метода для выявления риска развития ГПС у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Пациентов просили ходить в собственном темпе, пульсоксиметрию проводили в начале и по окончании теста. Положительным считали тест, если SpO_2 падала ниже 94 % или SpO_2 снижалась на 3 % или более от базового уровня. Исследование включало 100 пациентов: у 21 (21 %) пациента был диагностирован ГПС на основании выявленных внутрилёгочных шунтов-по результатам трансторакальной контрастной ЭХО-КГ и артериальной гипоксемии — по результатам исследования газов артериальной крови. Тест с 6-минутной ходьбой был положительным у 20 (95,23 %) пациентов с наличием гепато-пульмонального синдрома. Авторы продемонстрировали, что тест с 6-минутной ходьбой является важным инструментом скрининга данного синдрома с чувствительностью 95,24 % и специфичностью 92,41 % [46].

Лечение

По данным опубликованных исследований единственным эффективным методом лечения ГПС в настоящий момент является трансплантация печени. Пятилетняя выживаемость пациентов с ГПС после трансплантации печени составляет 76-88 %, десятилетняя — 64 % [47,48], без проведения трансплантации пятилетняя выживаемость составляет 5-12 %. Получены данные, что через 6-12 месяцев после трансплантации печени у пациентов с ГПС улучшаются показатели газового состава крови (повышается PaO_2 , снижается A/a градиент) [49,50]. Также у пациентов, находившихся на постоянной кислородотерапии, после трансплантации печени необходимость в ней часто значительно уменьшается или полностью исчезает [51].

Другим хирургическим методом лечения ГПС может стать трансъюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование (TIPS), которое приводит к уменьшению гипоксемии за счет уменьшения выраженности портальной гипертензии. Однако, в настоящий момент проведено недостаточно исследований, удовлетворяющих требованиям доказательной медицины, для составления окончательного мнения

об эффективности данного метода у больных с ГПС [52,53]. То же самое можно сказать и об эмболизации артериовенозных шунтов [42], при котором отмечено улучшение оксигенации после проведения эмболизации артериовенозных мальформаций методом помещения спирали в питающую артерию проксимальнее мальформации [54].

При тяжелой гипоксемии у больных с ГПС рекомендовано использование длительной кислородотерапии, однако нам не удалось найти достаточно данных о влиянии оксигенотерапии на выживаемость и прогноз заболевания. Мы нашли два клинических случая, опубликованные в 2007г японскими исследователями, в которых описано улучшение функции печени после длительной кислородотерапии [45].

Существующие в настоящее время консервативные методы лечения ГПС также мало эффективны или недостаточно изучены. Большинство этих исследований проводилось на животных [55-60].

В ходе литературного поиска мы нашли 13 статей, посвященных консервативным методам лечения ГПС у людей. Основными целями терапии в ходе этих исследований стали NO-опосредованная лёгочная вазодилатация и индукция ангиогенеза провоспалительными цитокинами. Самым изученным веществом является пентоксифиллин — ингибитор ФНО- α , снижающий продукцию NO посредством подавления eNOS. Однако, результаты его применения у пациентов с ГПС противоречивы [61]. В работе Gupta LB и соавторов (2008) было выявлено, что применение 400 мг пентоксифиллина три раза в сутки улучшило оксигенацию и снизило уровень ФНО- α у 9 пациентов с ГПС [62]. В то же время результаты другой группы исследователей продемонстрировали не только отсутствие значительного терапевтического эффекта у пациентов с изучаемым синдромом, но и значимые побочные эффекты со стороны пищеварительной системы [63].

Неожиданную эффективность показало применение чеснока для лечения ГПС (хотя оно не было протестировано на животных, и его истинный механизм не ясен). В сравнительном исследовании с использованием капсул с чесночным маслом и плацебо с общей выборкой из 41 пациента с ГПС, и в другом исследовании без плацебо с участием 15 пациентов наблюдались благоприятные результаты с улучшением оксигенации и других симптомов [64, 65].

Метиленовый синий, будучи окислителем, ограничивающим NO-опосредованную вазодилатацию путём блокирования стимуляции растворимой гуанилатциклазы NO, уменьшал внутрилёгочное шунтирование и улучшал оксигенацию на экспериментальных моделях и у небольшого числа пациентов с ГПС при его внутривенном введении [55, 56].

Положительный эффект был обнаружен при применении индометацина (ингибитор циклооксигеназы), что авторы объясняют снижением синтеза сосудорасширяющих эйкозаноидов, которые могут нарушать газообмен [66]. По данным Н. Silva и соавторов применение микофенолата мофетила (иммуносупрессор) также продемонстрировало эффективность в лечении ГПС.

Однако ни в отношении индометацина, ни в отношении микофенолата больших клинических рандомизированных исследований не проводилось [67].

Не получено данных об эффективности применения у пациентов с циррозом печени и ГПС октреотида (аналог соматостатина) [68], норфлоксацина (антибактериальный препарат) [57], N-нитро-L-аргинин метилового эфира (ингибитор синтеза NO) [69], альмитрина бисмилата (аналептик) [70], пароксетина (антидепрессант) [71] у больных с ГПС.

Интересно, что в экспериментальных исследованиях продемонстрирована эффективность норфлоксацина при лечении ГПС у крыс [25]. Это может быть объяснено тем, что модель ГПС созданная у крыс, существенно отличается от цирроза печени с данным синдромом у человека. У экспериментальной модели к поражению печени приводила перевязка желчных протоков, тогда как у пациента с ГПС причины формирования цирроза носят многофакторный характер [57].

Перспективным методом терапии может стать использование сорафениба (противоопухолевое средство): в экспериментальных моделях он улучшал оксигенацию за счёт снижения VEGH-опосредованного ангиогенеза (VEGH — фактор роста эндотелия сосудов) и подавления активации eNOS посредством ингибирования рецептора тирозинкиназы [58,59].

Другим препаратом, требующим дальнейшего изучения, может стать розувастатин. В 2015 г. Ching-Chih Chang и соавторы пришли к мнению, что он снижает А/а градиент, уменьшает гипоксемию, внутрилегочные шунты и уровни VEGF и ФНО-α в плазме в экспериментальных моделях на крысах, что может позволить использовать его при лечении ГПС [60]. Однако, следует отметить, что в настоящий момент нет достаточных данных о полной безопасности применения данного препарата у пациентов с циррозом печени.

Заключение

В ходе проведенного нами анализа опубликованных данных за период с января 2017 г. по август 2022 г. можно сделать следующие выводы.

Гепатопульмональный синдром является распространённым и тяжелым осложнением хронических заболеваний печени, который ухудшает качество жизни пациентов и увеличивает смертность.

В настоящее время существуют чёткие критерии диагностики ГПС, однако их применение в рутинной практике по-прежнему остаётся сложно осуществимым ввиду их инвазивности, труднодоступности и высокой стоимости.

По данным опубликованных исследований, при подозрении на наличие гепатопульмонального синдрома у пациента с циррозом печени можно рекомендовать провести оценку гипоксемии, начиная с определения насыщения кислородом крови с помощью пульсоксиметрии в положении сидя и лежа [10, 72]. Однако, доказательная база этой рекомендации недостаточна, и пациент в дальнейшем должен быть обследован в специализированном центре.

Имеющиеся данные о роли в диагностике ГПС функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких, скинтиграфии легких, ЭХО КГ с прицельным исследованием функции правых отделов сердца, теста с 6-минутной ходьбой разрознены и недостаточно систематизированы.

Необходимо продолжить поиск новых методов диагностики ГПС, а также создать программы (алгоритмы) поддержки врача для раннего его выявления. Подобный подход улучшит прогноз пациентов с хроническими заболеваниями печени, позволит врачам общетерапевтических отделений проводить их скрининг с целью его выявления и своевременного направления таких пациентов в центр трансплантации печени.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Цымбал А.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-2550>): участие в разработке дизайна обзора, проведение систематического анализа, написание текста.

Карнаушкина М.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>): разработка концепции и дизайна обзора, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Аришева О.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2964-0568>): участие в разработке дизайна обзора, в проведении отбора статей для проведения обзора, отвечающих цели его написания

Кислый Н.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-2054>): участие в разработке критериев отбора статей, разработка цели и дизайна обзора

Кобалава Ж.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>): редактирование текста статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Tsymbal A.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-2550>): participation in the development of the study design, conducting a systematic analysis, writing the text of the article.

Karnaushkina M.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>): development of the concept and design of the review, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Arisheva O.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2964-0568>): participation in the development of the design of the review, in the literature search and article selection according to the inclusion criteria

Kislyy N.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-2054>): participation in the development of inclusion criteria for articles, development of the goal and design of the review

Kobalava Zh.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>): editing the text of an article

Список литературы / References:

1. Yi H.M., Wang G.S., Yi S.H. et al. Prospective evaluation of post-operative outcome after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome patients. *Chin Med J (Engl)*. 2009 Nov 5;122(21):2598-602. DOI:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.21.013.
2. Fallon M.B., Krowka M.J., Brown R.S. et al. Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group. Impact of hepatopulmonary

- syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1168-75. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.038.
3. Swanson K.L., Wiesner R.H., Krowka M.J. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1122-9. doi: 10.1002/hep.20658.
 4. Rodríguez-Roisin R, Agustí A.G., Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax*. 1992 Nov;47(11):897-902. doi: 10.1136/thx.47.11.897.
 5. Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000 Jul;6(4 Suppl 1):S31-5. doi: 10.1002/lt.500060508.
 6. Rodríguez-Roisin R, Krowka M.J., Hervé P., et al. Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):861-80. doi: 10.1183/09031936.04.00010904.
 7. Rodríguez-Roisin R., Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome — a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008 May 29; 358(22):2378-87. doi: 10.1056/NEJMra0707185.
 8. Ferreira P.P., Camara E.J., Paula R.L., et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. *Arq Gastroenterol*. 2008 Jan-Mar;45(1):34-7. doi: 10.1590/s0004-28032008000100007.
 9. Lv Y., Fan D. Hepatopulmonary Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2015 Jul;60(7):1914-23. doi: 10.1007/s10620-015-3593-0.
 10. Voiosu A., Voiosu T., Stănescu C.M., et al. Novel predictors of intrapulmonary vascular dilatations in cirrhosis: extending the role of pulse oximetry and echocardiography. *Acta Gastroenterol Belg*. 2013 Jun;76(2):241-5.
 11. Gupta D., Vijaya D.R., Gupta R., et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol*. 2001 Dec;96(12):3395-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.05274.x.
 12. Anand A.C., Mukherjee D., Rao K.S., et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. *Indian J Gastroenterol*. 2001 Jan-Feb;20(1):24-7.
 13. Fallon M.B., Abrams G.A., McGrath J.W. et al. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol*. 1997 Apr; 272(4 Pt 1):G779-84. doi: 10.1152/ajpgi.1997.272.4.G779.
 14. Lejealle C., Paradis V., Bruno O., et al. Evidence for an Association Between Intrahepatic Vascular Changes and the Development of Hepatopulmonary Syndrome. *Chest*. 2019 Jan;155(1):123-136. doi: 10.1016/j.chest.2018.09.017.
 15. Davis H.H. 2nd, Schwartz D.J., Lefrak S.S., et al. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis. *Chest*. 1978 Apr;73(4):507 11. doi: 10.1378/chest.73.4.507.
 16. Rolla G. Hepatopulmonary syndrome: role of nitric oxide and clinical aspects. *Dig Liver Dis*. 2004 May;36(5):303-8. doi: 10.1016/j.dld.2003.12.016.
 17. Arguedas M.R., Drake B.B., Kapoor A., et al. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):328-33. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.061.
 18. Luo B., Liu L., Tang L., et al. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in pre-hepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Feb;286(2):G294-303. doi: 10.1152/ajpgi.00298.2003.
 19. Fallon M.B., Abrams G.A., McGrath J.W., et al. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol*. 1997 Apr; 272(4 Pt 1):G779-84. doi: 10.1152/ajpgi.1997.272.4.G779.
 20. Zhang J., Ling Y., Tang L., et al. Attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome in endothelin B receptor-deficient rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 Apr;296(4):G704-8. doi: 10.1152/ajpgi.90627.2008.
 21. Rolla G., Brussino L., Colagrande P., Scappaticci E., et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med*. 1998 Sep 1;129(5):375-8. doi: 10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00005.
 22. Rolla G., Brussino L., Colagrande P., et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology*. 1997 Oct;26(4):842-7. doi: 10.1053/jhep.1997.v26.pm0009328302.
 23. Zhang H.Y., Han D.W., Su A.R., et al. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors. *World J Gastroenterol*. 2007 Dec 21;13(47):6385-95. doi: 10.3748/wjg.v13.i47.6385.
 24. Sztymf B., Libert J.M., Mougeot C., et al. Cirrhotic rats with bacterial translocation have higher incidence and severity of hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Oct;20(10):1538-44. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03914.x.
 25. Rabiller A., Nunes H., Lebre D., et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug 15;166(4):514-7. doi: 10.1164/rccm.200201-0270C.
 26. Berthelot P., Walker J.G., Sherlock S., et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver — lung spider nevi. *N Engl J Med*. 1966 Feb 10;274(6):291-8. doi: 10.1056/NEJM196602102740601.
 27. Krowka M.J., Cortese D.A. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest*. 1994 May;105(5):1528-37. doi: 10.1378/chest.105.5.1528.
 28. Stanley N.N., Williams A.J., Dewar C.A., et al. Hypoxia and hydrothoraces in a case of liver cirrhosis: correlation of physiological, radiographic, scintigraphic, and pathological findings. *Thorax*. 1977 Aug;32(4):457-71. doi: 10.1136/thx.32.4.457.
 29. Gómez F.P., Martínez-Pallí G., Barberà J.A., et al. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2004 Sep;40(3):660-6. doi: 10.1002/hep.20358.
 30. Zhang X.J., Katsuta Y., Akimoto T., et al. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation. *J Hepatol*. 2003 Nov;39(5):724-30. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00430-6.
 31. 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 Dec;51(6):853-9. doi: 10.1136/gut.51.6.853.
 32. Abrams G.A., Fallon M.B. The hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis*. 1997 May;1(1):185-200, xiii. doi: 10.1016/s1089-3261(05)70263-4.
 33. Younis I., Sarwar S., Butt Z., et al. Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol*. 2015 May-Jun;14(3):354-60. doi:10.1016/S1665-2681(19)31275-X.
 34. 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 Oct;109(4):1283-8. doi: 10.1016/0016-5085(95)90589-8.
 35. Aller R., Moya J.L., Moreira V., et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci*. 1999 Jun;44(6):1243-8. doi: 10.1023/a:1026657114256.
 36. Aller R., Moya J.L., Moreira V., et al. Diagnosis and grading of intrapulmonary vascular dilatation in cirrhotic patients with contrast transesophageal echocardiography. *J Hepatol*. 1999 Dec;31(6):1044-52. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80317-1.
 37. Mimidis K.P., Vassilakos P.I., Mastorakou A.N., et al. Evaluation of contrast echocardiography and lung perfusion scan in detecting intrapulmonary vascular dilatation in normoxemic patients with early liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 1998 Nov-Dec;45(24):2303-7.
 38. Machicao V.I., Balakrishnan M., Fallon M.B. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1627-37. doi: 10.1002/hep.26745.

39. Chen Y.A., Prabhudesai V., Castel H., et al. CT Scan Does Not Differentiate Patients with Hepatopulmonary Syndrome from Other Patients with Liver Disease. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158637. doi: 10.1371/journal.pone.0158637.
40. Köksal D., Kaçar S., Köksal A.S., et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Jan;40(1):77-83. doi: 10.1097/01.mcg.0000190775.57903.86.
41. Lee K.N., Lee H.J., Shin W.W., et al. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology*. 1999 May;211(2):549-53. doi: 10.1148/radiology.211.2.r99ma46549.
42. Porres-Aguilar M., Altamirano J.T., Torre-Delgadillo A., et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev*. 2012 Sep 1; 21(125):223-33. doi: 10.1183/09059180.00007211.
43. 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 Jun;14(6):1391-9. doi: 10.1111/ajt.12713.
44. Park M.S., Lee M.H., Park Y.S., et al. Abnormal Gas Diffusing Capacity and Portosystemic Shunt in Patients With Chronic Liver Disease. *Gastroenterology Res*. 2012 Oct;5(5):182-189. doi: 10.4021/gr475e.
45. Alipour Z., Armin A., Mohamadi S., et al. Hepatopulmonary Syndrome with Right-to-left Shunt in Cirrhotic Patients Using Macro-Aggregated Albumin Lung Perfusion Scan: Comparison with Contrast Echocardiography and Association with Clinical Data. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2020 Feb 17;29(1):1-6. doi: 10.4274/mirt.galenos.2019.30301.
46. Singhai A., Mallik M., Jain P. Unmasking Hypoxia in Cirrhosis Patients: Six-Minute Walk Test as a Screening Tool for Hepatopulmonary Syndrome. *Adv Biomed Res*. 2022 Jun 29;11:50. doi: 10.4103/abr.abr_150_21.
47. Deberaldini M., Arcanjo A.B., Melo E., et al. Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008 Dec;40(10):3512-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.08.134.
48. Iyer V.N., Swanson K.L., Cartin-Ceba R., et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2427-35. doi: 10.1002/hep.26070.
49. Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J. Is severe arterial hypoxaemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach. *Eur Respir J*. 1994 May;7(5):839-42. doi: 10.1183/09031936.94.07050839.
50. Battaglia S.E., Pretto J.J., Irving L.B., et al. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology*. 1997 May;25(5):1228-32. doi: 10.1002/hep.510250527.
51. Taillé C., Cadranet J., Bellocq A., et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation*. 2003 May 15;75(9):1482-9; discussion 1446-7. doi: 10.1097/01.TP.0000061612.78954.6C.
52. Allgaier H.P., Haag K., Ochs A., et al. Hepato-pulmonary syndrome: successful treatment by transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS). *J Hepatol*. 1995 Jul;23(1):102. doi: 10.1016/0168-8278(95)80318-1.
53. Paramesh A.S., Husain S.Z., Shneider B., et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr Transplant*. 2003 Apr;7(2):157-62. doi: 10.1034/j.1399-3046.2003.00033.x.
54. Poterucha J.J., Krowka M.J., Dickson E.R., et al. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology*. 1995 Jan;21(1):96-100. doi: 10.1016/0270-9139(95)90414-X.
55. Rolla G., Bucca C., Brussino L. Methylene blue in the hepatopulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 1994 Oct 20;331(16):1098. doi: 10.1056/NEJM199410203311617.
56. Miyamoto A., Katsuta Y., Zhang X.J., et al. Effect of chronic methylene blue administration on hypoxemia in rats with common bile duct ligation. *Hepatol Res*. 2010 Jun;40(6):622-32. doi: 10.1111/j.1872-034X.2010.00640.x.
57. Gupta S., Faughnan M.E., Lilly L., et al. Norfloxacin therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Dec;8(12):1095-8. doi: 10.1016/j.cgh.2010.08.011.
58. Yang W., Zhang J., Hu B., et al. The role of receptor tyrosine kinase activation in cholangiocytes and pulmonary vascular endothelium in experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Jan 1;306(1):G72-80. doi: 10.1152/ajpgi.00178.2013.
59. Chang C.C., Chuang C.L., Lee F.Y., et al. Sorafenib treatment improves hepatopulmonary syndrome in rats with biliary cirrhosis. *Clin Sci (Lond)*. 2013 Apr;124(7):457-66. doi: 10.1042/CS20120052.
60. 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 Sep;129(6):449-60. doi: 10.1042/CS20140622.
61. Sztrymf B., Rabiller A., Nunes H., et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J*. 2004 May;23(5):752-8. doi: 10.1183/09031936.04.00080404.
62. Gupta L.B., Kumar A., Jaiswal A.K., et al. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot study. *Arch Intern Med*. 2008 Sep 8;168(16):1820-3. doi: 10.1001/archinte.168.16.1820.
63. Tanikella R., Philips G.M., Faulk D.K., et al. Pilot study of pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl*. 2008 Aug;14(8):1199-203. doi: 10.1002/lt.21482.
64. De B.K., Dutta D., Pal S.K., et al. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2010 Mar;24(3):183-8. doi: 10.1155/2010/349076.
65. Abrams G.A., Fallon M.B. Treatment of hepatopulmonary syndrome with Allium sativum L. (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol*. 1998 Oct;27(3):232-5. doi: 10.1097/00004836-199810000-00010.
66. Shijo H., Sasaki H., Yuh K., et al. Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodysplasia. *Chest*. 1991 Apr;99(4):1027-9. doi: 10.1378/chest.99.4.1027.
67. Moreira Silva H., Reis G., Guedes M., et al. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):630-3. doi: 10.1016/j.jhep.2012.10.021.
68. Söderman C., Juhlin-Dannfelt A., Lagerstrand L., et al. Ventilation-perfusion relationships and central haemodynamics in patients with cirrhosis. Effects of a somatostatin analogue. *J Hepatol*. 1994 Jul;21(1):52-7. doi: 10.1016/s0168-8278(94)80136-3.
69. Brussino L., Bucca C., Morello M., et al. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):43-4. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13807-X.
70. Krowka M.J., Cortese D.A. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc*. 1987 Mar;62(3):164-73. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62438-0.
71. Yilmaz S., Dursum M., Canoruç F., et al. A severe (type II) hepatopulmonary syndrome in a patient with idiopathic portal hypertension and treatment with paroxetine. *Neth J Med*. 2005 Dec;63(11):448-52.
72. Deibert P., Allgaier H.P., Loesch S., et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. *BMC Gastroenterol*. 2006 Apr 25;6:15. doi: 10.1186/1471-230X-6-15.