

УДК [616.36-06:616.24]-008.6

Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения

В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Hepatopulmonary syndrome: diagnostics, pathogenesis, clinical symptomatology and methods of treatment

V.T. Ivashkin, M.A. Morozova, M.V. Mayevskaya

Цель обзора. Проанализировать данные литературы по вопросам, связанным с определением гепатопульмонального синдрома (ГПС), его диагностикой, патогенезом, особенностями клинической картины и возможными способами лечения.

Последние данные литературы. ГПС – это осложнение заболеваний печени, ведущее к нарушению перфузии легких и снижению оксигенации крови. Для распознавания этого синдрома необходимо наличие триады признаков: хроническое заболевание печени, расширение внутрилегочных сосудов, снижение оксигенации артериальной крови. На сегодняшний день представления исследователей о причинах и патогенезе расширения сосудов легких и нарушения газового состава крови при ГПС различаются.

Заключение. До настоящего времени не разработаны четкий алгоритм диагностики данного состояния и тактика лечения больных с ГПС.

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

The aim of review. To analyze literature data on definition of *hepatopulmonary syndrome* (HPS), its diagnostics, pathogenesis, features of clinical presentation and treatment options.

Recent literature data. HPS is complication of liver diseases, leading to disorders of perfusion in lungs and decrease of blood oxygenation. Diagnostics of this syndrome requires triad of signs: chronic liver disease, dilation of intrapulmonic vessels, decrease of arterial blood oxygenation. For the present time the concepts of causes and pathogenesis of pulmonary vasodilatation and disorders of blood gases composition at HPS are still inconsistent.

Conclusion. Up to now the definite algorithm of diagnostics and management of patients with HPS is not developed.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, hepatopulmonary syndrome, transplantation of liver.

По данным современной литературы, *гепатопульмональный синдром* (ГПС) может быть диагностирован при увеличении альвеоларно-артериального кислородного градиента более чем на 15 мм рт. ст. (у пациентов старше 64 лет более чем на 20 мм рт. ст.) с наличием/без гипоксемии, обусловленной расширением внутрилегочных сосудов у больных с хроническим заболеванием печени. При этом для практических целей предлагается использовать критерий тяжести ГПС, который имеет клиническое значение, – снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) менее 70 мм рт. ст.

в покое [17, 19, 27, 28, 33]. Однако некоторые исследователи считают, что величина альвеоларно-артериального градиента в норме может изменяться, увеличиваясь с возрастом [16]. Поэтому представленные выше критерии диагностики ГПС выглядят спорными.

Предполагается, что нарушение оксигенации крови обусловлено внутрилегочным артериовенозным шунтированием или выраженным расширением капилляров и изменением вентиляционно-перфузионных отношений [1, 17]. В большинстве случаев такие изменения встречаются у больных с признаками портальной гипертензии, развив-

шейся в результате цирроза печени или иных причин [3]. Ранее считалось, что диагноз ГПС может быть установлен только при отсутствии у больного сопутствующих заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, приводящих к гипоксемии. Последние исследования доказали, что подобные специфические изменения оксигенации крови могут наблюдаться и у больных с сочетанной патологией [6, 22].

Распространенность

По данным различных авторов, гепатопульмональный синдром может быть диагностирован у 4–19% больных циррозом печени независимо от его этиологии и у 15–20% кандидатов на трансплантацию печени [13]. Он встречается также у больных с признаками портальной гипертензии и в отсутствие цирроза печени, например, при тромбозе воротной вены, врожденном фиброзе печени и синдроме Бадда–Киари [4, 8, 13, 15]. Описаны случаи ГПС у больных острым и хроническим гепатитом без признаков портальной гипертензии [26, 35]. Кроме того, тяжесть ГПС не всегда напрямую коррелирует с тяжестью заболевания печени [4, 8, 13, 15, 16].

Патоморфология и патогенез

Сведения литературы относительно патогенеза ГПС противоречивы. Ранее некоторые исследователи полагали, что изменения сосудов легких, ведущие к развитию указанного синдрома, аналогичны сосудистым изменениям в рамках гипердинамического типа кровообращения при циррозе печени [23]. Анализ популяции больных с ГПС позволяет сделать вывод, что изменения в легких при рассматриваемой патологии своеобразны и имеют особый патогенез, отличающийся от такового при сосудистых изменениях в других органах.

Цирроз печени и портальная гипертензия приводят к формированию портокавальных и портопульмональных шунтов. В результате сброса крови в легочный кровоток попадают субстанции, которые в норме обезвреживаются печенью: пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоинтестинальный пептид и другие вещества.

Основой патогенеза ГПС является расширение внутрилегочных капилляров. Вазодилатация происходит в результате снижения тонуса артериол на уровне прекапилляров, артериовенозного шунтирования, ремоделирования сосудов и ангиогенеза [14]. Данные изменения служат следствием повышенной продукции ряда веществ, особенно оксида азота (NO) — наиболее мощного вазодилататора. Доказательством гиперпродукции NO у больных с ГПС служит изначальное повышение концентрации оксида азота в выдыхаемом

воздухе с последующей нормализацией этого показателя после трансплантации печени [12, 17, 29, 30]. В настоящее время роль оксида азота в патогенезе ГПС до конца не выяснена, а именно не понятны клиническое значение и механизмы повышения продукции данного вазодилататора, а также связь этих процессов с гипердинамическим типом кровообращения, портальной гипертензией и тяжестью заболевания печени.

В результате серии исследований, проведенных на животных, был выявлен ряд других факторов патогенеза ГПС, таких как эндотоксинемия и повышение продукции эндотелина-1. На основании этого предложен следующий механизм развития ГПС. В условиях портальной гипертензии происходит портосистемное шунтирование крови и нарушается барьерная функция печени. Данный процесс запускает порочный круг. На фоне венозного застоя в кишечнике возрастает проницаемость кишечной стенки и в воротную вену поступает избыточное количество микро-организмов и их компонентов — эндотоксинов. Постоянный приток эндотоксина стимулирует продукцию макрофагами вазоактивных субстанций [18]. В результате нарушается баланс медиаторов, обладающих вазоконстрикторным и вазодилатирующим действием [24].

Эндотоксины оказывают выраженное активизирующее влияние на макрофаги печени и легких. Под действием избыточного поступления эндотоксинов макрофаги печени и легких вырабатывают повышенное количество NO и эндотелина-1. Оксид азота сам по себе вызывает вазодилатацию [10]. Его активность еще более усиливается в присутствии эндотелина-1, который, воздействуя на рецепторы эндотелия сосудов легких, способствует повышению активности NO-синтазы и, следовательно, усилению продукции NO. На фоне этих явлений снижается чувствительность рецепторов сосудов легких к вазоконстрикторам. Все эти процессы приводят к расширению и ремоделированию сосудов легких — развитию ГПС (рис. 1) [2, 17, 18, 24, 25, 34, 37].

Внутрилегочные сосуды расширяются в основном в нижних отделах легких, что приводит к увеличению перфузии в плохо вентилируемых областях. Причина нарушения перфузионно-диффузионного соотношения в том, что при увеличении диаметра капилляра молекула кислорода не проникает в центр капиллярного русла и не оксигенирует гемоглобин [19]. Снижение диффузии может усугубляться у больных с признаками портальной гипертензии и гипердинамическим типом кровообращения. Наличие высокого сердечного выброса в таком случае приводит к уменьшению времени прохождения эритроцита по капилляру, следовательно, сокращается время для диффузии кислорода и соответственно время его взаимодействия с молекулой гемоглобина. Поступление

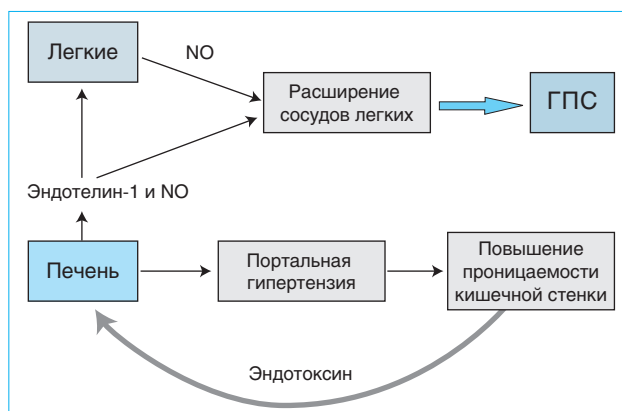


Рис. 1. Патогенез гепатопульмонального синдрома

Вследствие портальной гипертензии повышается проницаемость кишечной стенки, возникает эндотоксинемия, что приводит к повышенной продукции вазодилататоров макрофагами печени и легких. В результате нарушения баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами, а также снижения чувствительности рецепторов к вазоконстрикторам развивается гепатопульмональный синдром

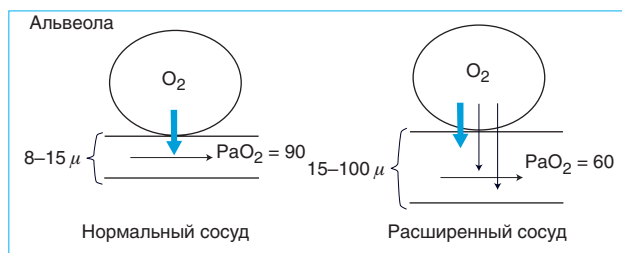


Рис. 2. Механизм развития гипоксемии при гепатопульмональном синдроме

При увеличении диаметра капилляра молекула кислорода не проникает в центр капиллярного русла и не оксигенирует гемоглобин

дополнительного кислорода обеспечивает достаточное его давление для диффузии молекулы в центр сосудистого русла (рис. 2) [3].

В зависимости от изменений, происходящих в сосудистом русле, различают два типа ГПС.

Тип 1: минимальные изменения — расширение сосудов на прекапиллярном уровне, при котором показатели оксигенации крови значительно улучшаются после вдыхания 100% кислорода.

Тип 2: выраженные сосудистые изменения — наличие артериовенозных шунтов. В этом случае состояние оксигенации крови не улучшается после ингаляции 100% кислорода (рис. 3) [29].

Клиническая картина

Клиническая картина гепатопульмонального синдрома определяется наличием хронического заболевания печени, как правило, с признаками портальной гипертензии, гипердинамическим типом кровообращения и гипоксемией.

Наиболее частое проявление ГПС — это одышка. Патогномичным симптомом считается воз-

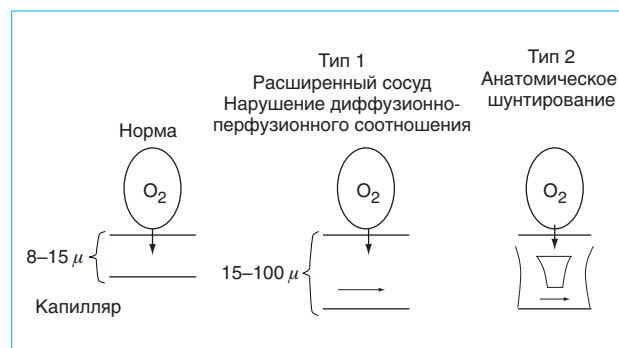


Рис. 3. Типы гепатопульмонального синдрома

никновение или усиление одышки при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное — **платинноз** [4]. Довольно часто у пациентов с гипоксемией при осмотре можно наблюдать легочный цианоз, изменение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол». Кроме того, на коже туловища наблюдаются характерные при циррозе печени «сосудистые звездочки», которые рассматриваются как проявление системной вазодилатации.

Диагностика

Для установления диагноза гепатопульмонального синдрома у пациента с хроническим заболеванием печени требуется подтвердить наличие артериальной гипоксемии и внутрилегочной вазодилатации. Для оценки уровня оксигенации крови необходимо измерение сатурации крови методом пульсоксиметрии, а также исследование газового состава артериальной крови. При ГПС наблюдается **ортодеоксия** — уменьшение PaO_2 более чем на 3–10 мм рт. ст. при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное. Ингаляция 100% кислорода помогает отличить функциональное шунтирование (PaO_2 резко увеличивается до ≥ 600 мм рт. ст.) от анатомического (прирост $PaO_2 \leq 150$ –300 мм рт. ст.).

«Золотым стандартом» выявления внутрилегочной вазодилатации признана двухмерная трансторакальная контрастная ЭхоКГ [5]. В качестве контрастного препарата используется раствор, образующий микропузырьки размером более 15 мкм. После внутривенного введения препарата микропузырьки визуализируются с помощью ЭхоКГ в правых камерах сердца. Поскольку диаметр микропузырьков больше диаметра внутрилегочных капилляров, они в норме не достигают левых отделов сердца. В эти отделы контрастное вещество попадает в случае присутствия внутрисердечных шунтов, при расширении внутрилегочных капилляров или при наличии артериовенозного шунтирования. 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). Появление микропузырьков на 4–6-м сокращения сердца указывает на внутрилегочное шунтирование крови в рамках гепатопульмонального синдрома (рис. 4).

Более чувствительна трансэзофагеальная контрастная ЭхоКГ — микропузырьки становятся видны уже в верхних легочных венах, однако данный метод имеет значительные ограничения при наличии варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом.

Менее чувствительный, но высокоспецифичный (~100%) метод диагностики ГПС — радиоизотопное сканирование с макроагрегированным альбумином. Частицы альбумина, меченные ^{99m}Tc , достигают размера от 10 до 90 мкм, поэтому после внутривенного введения 95% частиц в норме не проходят через легкие. 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 [23].

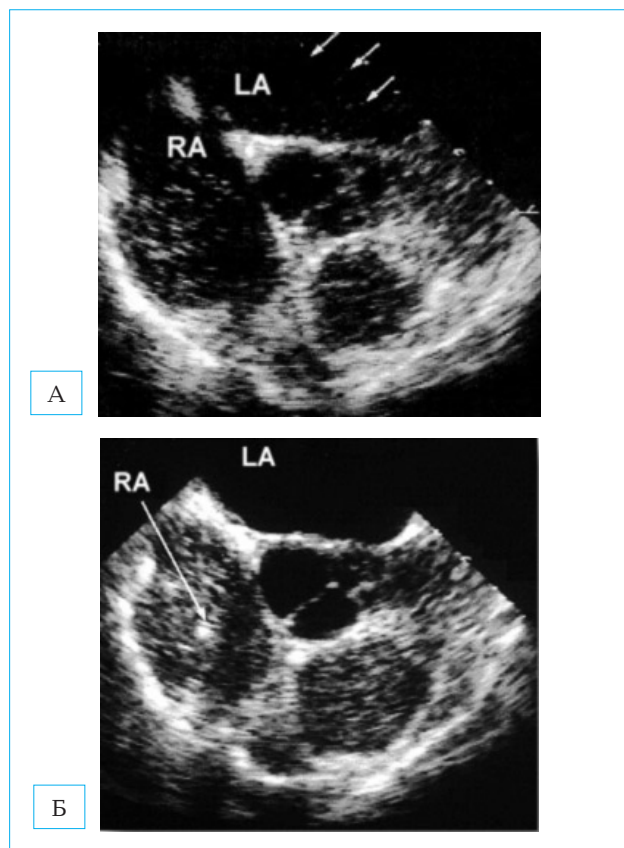


Рис. 4. Данные эхокардиографии при ГПС

Появление микропузырьков в левом предсердии после внутривенного введения контраста (А). У здорового человека этого не происходит (Б)

Пульмоноангиография — инвазивный и мало-чувствительный 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 [31]. Расширение внутрилегочных сосудов может быть выявлено при компьютерной томографии органов грудной клетки с высоким разрешением. В процессе исследования необходимо измерение размеров легочного ствола, правой и левой легочных артерий, периферических легочных сосудов в правом заднем базальном сегменте [2].

Лечение

Вследствие того, что патогенез ГПС не ясен, патогенетических методов лечения не существует. Симптоматическая терапия же в большинстве случаев не приводит к желаемым результатам. Базируясь на имеющихся в настоящий момент данных о патогенезе ГПС, главный акцент в терапии этого состояния делается на лечение основного заболевания, механическую окклюзию расширенных сосудов и назначение антагонистов вазодилататоров. По сведениям литературы, внутривенное введение препарата метиленового синего (ингибирует продукцию NO и активность гуанилатциклазы) приводит к быстрому и значительному улучшению состояния больных. Однако данный эффект сохраняется недолго. Сегодня указанный препарат используется в послеоперационный период при транзиторной гипоксемии [21]. Имеются единичные сообщения об эффективности аэрозольной формы L-NAME — ингибитора синтеза NO. В ряде работ предлагается применение пароксетина — широко используемого антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [23].

По данным литературы, попытки улучшить оксигенацию или уменьшить шунтирование крови при помощи назначения индометацина, норфлуксацина, октреотида, проведения плазмафереза малорезультативны [4, 7, 25].

Таким образом, в настоящее время медикаментозная терапия, даже если она оказывается эффективной, остается лишь «мостиком» к трансплантации печени.

В литературе встречаются сообщения о том, что наложение трансъюгулярного портосистемного шунта (TIPS) при ГПС 1-го типа приводит к уменьшению его клинических проявлений. Улучшение состояния больных наблюдается в результате снижения давления в воротной вене вследствие перераспределения кровотока. Наложение TIPS в подобных случаях улучшает состояние пациентов перед трансплантацией печени [9, 11, 32].

При ГПС 2-го типа возможно проведение эмболизации отдельных крупных шунтов, однако по своей сути эта мера носит временный характер и целесообразна лишь в качестве этапа на пути к трансплантации печени. Кроме того, ряд авторов рассматривает ГПС как самостоятельное показание к трансплантации печени. У 85% больных с ГПС показатели оксигенации крови нормализуются в течение первого года после операции [20, 29].

Из сказанного следует, что основным методом лечения ГПС остается ортотопическая трансплантация печени [1, 3, 4, 13, 23].

Течение заболевания и прогноз

Проведенные исследования показали, что продолжительность жизни у больных циррозом печени, осложненным ГПС, значительно ниже (10,6 мес) по сравнению с пациентами без данного осложнения (40,8 мес). Причиной смерти являются осложнения печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Смертность больных с ГПС, которым была выполнена пересадка печени, также существенно превышает аналогичные показатели среди прооперированных больных без развившегося осложнения. При этом тяжесть

гепатопульмонального синдрома до операции определяет жизненный прогноз пациента после трансплантации печени [37].

Прогноз в отсутствие трансплантации печени не благоприятный. Выживаемость больных в течение 1 года после установления диагноза ГПС без трансплантации печени колеблется от 16 до 38% в зависимости от степени гипоксемии [36].

Заключение

Итак, на сегодняшний день представления исследователей о патогенезе и диагностических критериях ГПС крайне неопределенны. Нет четкого мнения о взаимосвязи между изменениями в легких и характером и причинами дисфункции печени: не понятна связь тяжести нарушений функции печени и выраженности ГПС, не вполне ясны причины нарушения баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами, например противоречивы данные о роли оксида азота в развитии ГПС.

Без более полной картины механизмов развития этого синдрома невозможно формирование информативных диагностических подходов и обоснованной терапевтической стратегии.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. — С. 134–135.
2. Бурневич Э., Елизарова С. Печеночно-легочный синдром // Врач. — 2004. — № 12. — С. 17–19.
3. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практик. руководство: Пер. с нем. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. — С. 574–576.
4. Abrams G., Fallon M. The Hepatopulmonary syndrome // Clin. Liver Dis. — 1997. — Vol. 1. — P. 185–200.
5. 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. — Vol. 109. — P. 1283–1288.
6. Abrams G.A., Nanda N.C., Dubovsky E.V. et al. Use of macroaggregated lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114. — P. 305–310.
7. Anel R.M., Sheagren J.N. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 32. — P. 131–136.
8. Binay K., Sen S., Biswas P.K. et al. Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 192–196.
9. Boyer T.D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124, N 6. — P. 1700–1710.
10. Carter E.P., Hartsfield C.L., Miyazono M. et al. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2002. — Vol. 283. — P. 346–353.
11. Chevallier P., Novelli L., Motamedi J.-P. et al. Hepatopulmonary syndrome successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a three-year follow-up // J. Vasc. Interv. Radiol. — 2004. — Vol. 15. — P. 647–648.
12. Cremona G., Higenbottam T.W., Mayoral V. et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome // Eur. Respir. J. — 1995. — Vol. 8. — P. 1883–1885.
13. Dimand R.J., Heyman M.B., Bass N.M. et al. Hepatopulmonary syndrome: response to hepatic transplantation // Hepatology. — 1991. — Vol. 141. — P. 55 [abstract].
14. Gomez F., Barbera J., Roca J. et al. Effects of nebulized NG-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome // Hepatology. — 2006. — Vol. 43. — P. 1084–1091.
15. Gupta D., Vijaya D.R., Gupta R. et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 3395–3399.
16. Harris E., Kenyon A., Nisbet H. et al. The normal alveolar-arterial oxygen-tension gradient in man // Clin. Sci. Mol. Med. — 1974. — Vol. 46. — P. 89–104.
17. Hughes J.M.B. The hepatopulmonary syndrome: NO way out? // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 25. — P. 211–212.
18. Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Ai-Rong Su 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. — Vol. 13, N 47. — P. 6385–6395.
19. Lange P.A., Stoller J.K. The hepatopulmonary syndrome // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 521–529.
20. Lange P.A., Stoller J.K. The hepatopulmonary syndrome: effect of liver transplantation // Clin. Chest Med. — 1996. — Vol. 17. — P. 115–123.
21. 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.

22. *Martinez G., Barbera J., Navasa M. et al.* Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30. — P. 882–889.
23. *Naeije R.* Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension // *Swiss. Med. Wkly.* — 2003. — Vol. 133, N 11–12. — P. 163–169.
24. *Nunes H., Lebrec D., Mazmanian M. et al.* Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 164. — P. 879–885.
25. *Rabiller A., Nunes H., Lebrec D. et al.* Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 514–517.
26. *Regev A., Yeshurun M., Rodriguez M. et al.* Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A // *J. Viral Hep.* — 2001. — Vol. 8. — P. 83–86.
27. *Rodriguez-Roisin R., Agusti A.G., Roca J.* The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities // *Thorax.* — 1992. — Vol. 47. — P. 897–902.
28. *Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B.* On behalf of the ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders Scientific Committee ERS Task Force PHD Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD) // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 24. — P. 861–880.
29. *Rolla G., Brussino L., Colagrande P. et al.* Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis // *Hepatology.* — 1997. — Vol. 26. — P. 842–847.
30. *Rolla G., Brussino L., Colagrande P.* Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 129. — P. 375–378.
31. *Ryu J.K., Oh J.H.* Hepatopulmonary syndrome: angiography and therapeutic embolization // *Clin. Imaging.* — 2003. — Vol. 27. — N 2. — P. 97–100.
32. *Saad N.E., Lee D.E., Waldman D.L., Saad W.E.* Pulmonary arterial coil embolization for the management of persistent type I hepatopulmonary syndrome after liver transplantation // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2007. — Vol. 12. — P. 1576–1580.
33. *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. — Vol. 51. — P. 853–859.
34. *Sztrymf B., Rabiller A., Nunes H. et al.* Prevention of hepatopulmonary syndrome by pentoxifylline in cirrhotic rats // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 752–758.
35. *Teuber G., Teupe C., Dietrich C. et al.* Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis // *Eur. J. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 13. — P. 311–318.
36. *Ward A., Clissold S.* Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy // *Drugs.* — 1987. — Vol. 34. — P. 50–97.
37. *Zhang J., Ling Y., Luo B. et al.* Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 125. — P. 1441–1451.