

Zespół wątrobowo-płucny

Hepato-pulmonary syndrome

Grzegorz Boryczka, Krzysztof Gutkowski, Marek Hartleb

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (3): 120–125

Słowa kluczowe: zespół wątrobowo-płucny, marskość wątroby, nadciśnienie wrotne.

Key words: hepato-pulmonary syndrome, liver cirrhosis, portal hypertension.

Adres do korespondencji: lek. Grzegorz Boryczka, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel. +48 32 789 44 01, e-mail: grzegorzborczka@op.pl

Streszczenie

Hipoksemia u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym stanowi zasadniczy element zespołu wątrobowo-płucnego (*hepato-pulmonary syndrome* – HPS). U jego podłoża leży zaburzenie równowagi między substancjami rozszerzającymi i kurczącymi naczynia krwionośne, czego efektem jest wazodylatacja na poziomie mikrokrążenia płucnego. Wynikiem tego zjawiska jest tętniczo-żylny przeciek krwi w płucach i zmniejszenie utlenowania krwi tętniczej w krążeniu systemowym. Zespół wątrobowo-płucny może rozwinąć się na podłożu wielu przewlekłych chorób wątroby, a objawy kliniczne stanowią wypadkową niewydolności wątroby, nadciśnienia wrotnego i dysfunkcji układu oddechowego. Diagnostyka HPS opiera się na stwierdzeniu obecności wewnątrztrętniczej przecieku krwi za pomocą echokardiografii kontrastowej lub płucno-mózgowej scyntygrafii albuminowej. Zespół wątrobowo-płucny jest obciążającym czynnikiem rokowniczym. Mimo licznych prób klinicznych z zastosowaniem różnych preparatów farmakologicznych, nie istnieje skuteczna metoda jego leczenia. Najlepszą formą terapii HPS pozostaje przeszczep wątroby. W pracy przedstawiano aspekty kliniczne HPS, z uwzględnieniem tła patogenetycznego tego powikłania nadciśnienia wrotnego.

Wprowadzenie

Istotę zespołu wątrobowo-płucnego (*hepato-pulmonary syndrome* – HPS) stanowi prawo-lewy przeciek krwi na poziomie mikrokrążenia płucnego, prowadzący do zmniejszenia utlenowania krwi tętniczej. Warunkiem wystąpienia tego zespołu jest obecność nadciśnienia wrotnego. Częstość występowania HPS wśród pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, zależnie od stosowanych metod i kryteriów diagnostycznych, zawiera się w szerokim przedziale 4–47%

Abstract

Hypoxaemia is an essential component of hepato-pulmonary syndrome (HPS) in patients with portal hypertension. An underlying pathology in HPS is an imbalance between vascular dilators and constrictors, resulting in vasodilatation at the level of pulmonary microcirculation. This leads to arterio-venous pulmonary shunt and a decline in oxygenation of arterial blood in the systemic circulation. Hepato-pulmonary syndrome may develop on the basis of various chronic liver diseases, and clinical symptoms of this syndrome are a combination of hepatic failure, portal hypertension and lung dysfunction. The diagnosis requires confirmation of intrapulmonary vascular dilatations with contrast echocardiography or albumin lung-brain scintigraphy. Diagnosis of HPS carries a poor prognosis. Despite many clinical trials with different pharmacological compounds, up to now there is no effective medication of HPS. The best treatment of HPS remains liver transplantation. In this paper we present clinical aspects of HPS, taking into account the pathogenetic background of this portal hypertensive complication.

[1–6]. Rozpoznanie HPS staje się wysoce prawdopodobne, jeśli pacjent z marskością wątroby skarży się na duszność, a prężność tlenu (PaO₂) we krwi tętniczej jest mniejsza niż 70 mm Hg [7].

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne HPS są wypadkową dysfunkcji wątroby i układu oddechowego. U ponad 80% pacjentów obserwuje się objawy charakterystyczne dla mar-

skości wątroby ze współistniejącą dusznością [8, 9]. Wyniki badań nie wykazały zależności między zaawansowaniem marskości wątroby (klasyfikacja Childa-Pugh'a) a stopniem hipoksemii lub wielkością płucnego przecieku krwi [8, 10–12]. Obecność HPS jest natomiast niezależnym czynnikiem rokowniczym przeżywalności chorych na marskość wątroby [2]. Przewlekła hipoksemia upośledza funkcje wielu narządów i zaburza przebieg ważnych dla życia procesów metabolicznych, stanowiąc w dłuższej perspektywie zagrożenie życia, niezależne od znanych czynników będących konsekwencją historii naturalnej marskości wątroby.

Cechą charakterystyczną HPS jest zmniejszone utlenowanie krwi tętniczej. Z tego powodu chorzy z HPS źle tolerują wysiłek fizyczny, który powoduje u nich duszność i narastanie sinicy. Objawy te nasilają się w pozycji stojącej (*platypnoe*), co ściśle wiąże się ze spadkiem utlenowania krwi po pionizacji, tzw. ortodeoksją [13]. To zjawisko wynika z popionizacyjnego zwiększenia przepływu krwi przez dolne partie płuc, których naczynia są najbardziej wrażliwe na działanie czynników wazoaktywnych. Stwierdzenie ortodeoksji u pacjenta z chorobą wątroby zdecydowanie przemawia za HPS, ponieważ ten objaw występuje u 88% z nich [8]. Należy jednak pamiętać, że istnieje wiele chorób niezwiązanych z nadciśnieniem wrotnym, które mogą powodować ten rodzaj zaburzeń oddechowych, np. nawrotowa zatokowość płucna, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej mięśnia sercowego z przeciekiem prawo-lewym oraz przewlekłe choroby płuc [14].

Zespół wątrobowo-płucny nie jest bezpośrednio związany z żadnym ze znanych czynników etiologicznych przewlekłych chorób wątroby. Należy także podkreślić, że HPS może być inicjowany przez ostre choroby wątroby, np. niedokrwiennie zapalenie wątroby [15]. Nie zdefiniowano specyficznego typu uszkodzenia wątroby czy laboratoryjnych badań wątrobowych, które byłyby charakterystyczne dla HPS. Zespół ten należy postrzegać jako objaw zaburzeń hemodynamicznych w przebiegu nadciśnienia wrotnego. U chorych z HPS obserwuje się częściej dużą spoczynkową pojemność minutową serca (zwykle przekraczającą 7 l/min), mały systemowy i płucny opór naczyniowy oraz zmniejszenie tętniczo-żylną różnicy prężności tlenu [16].

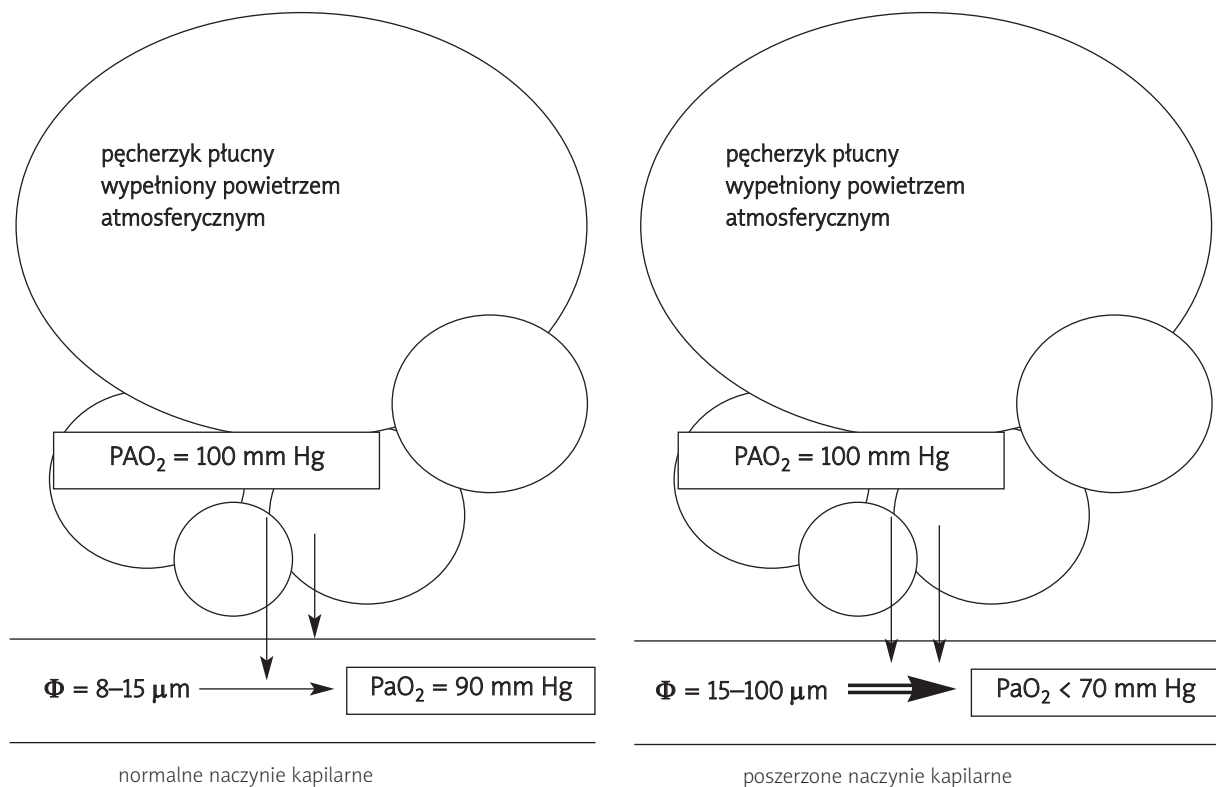
Z HPS często współistnieją teleangiektazje skórne, czyli tzw. pajęczki naczyniowe, oraz cechy krążenia hiperkinetycznego (niskie ciśnienie rozkurczowe krwi, tachykardia). W jednym z badań stwierdzono, że u chorych z HPS obecność pajęczków naczyniowych towarzyszyła większej dylatacji naczyń płucnych i bardziej zaawansowanym zaburzeniom wymiany gazowej w porównaniu z pacjentami bez pajęczków naczyniowych [17]. U chorych z pajęczkami wartość tlenowego

gradientu pęcherzykowo-tętniczego ($AaDO_2$) wynosiła ponadto 20 mm Hg, natomiast u pacjentów bez pajęczków 8 mm Hg.

Etiopatogeneza

Obniżone utlenowanie krwi tętniczej w HPS wynika ze zmian naczyniowych powodujących przeciek tętniczo-żylny w płucach. Przeciek ma najczęściej charakter czynnościowy (wazodylatacja na poziomie prekapilarów i kapilarów pęcherzykowych), znacznie rzadziej anatomiczny (anastomozy tętniczo-żylny). U chorych na wodobrzusze przyczyną umiarkowanej hipoksemii może być także upośledzenie wentylacji pęcherzykowej (V_a) z powodu wzrostu ciśnienia w jamie brzusznej lub obecności płynu w jamie opłucnej (*hydrothorax hepaticus*). Okoliczności te nie usprawiedliwiają jednak spadku prężności tlenu w obwodowej krwi tętniczej poniżej 70 mm Hg.

U chorych z HPS utlenowanie hemoglobiny w poszerzonych kapilarach płucnych odbywa się wyłącznie w przyściennej części naczynia, ponieważ cząsteczki tlenu nie docierają do erytrocytów znajdujących się w środkowym strumieniu krwi (ryc. 1). Patologię tę można skorygować przez oddychanie 100-procentowym tlenem pod zwiększonym ciśnieniem. Za poszerzenie łożyska naczyniowego płuc oraz uczynnienie anastomoz tętniczo-żylnych odpowiedzialne jest zaburzenie równowagi między substancjami rozszerzającymi i kurczącymi naczynia. Przedstawicielem tych pierwszych jest przede wszystkim tlenek azotu (NO). Ma on właściwości śródbłonkowego czynnika rozkurczowego (*endothelium derived relaxing factor* – EDRF) i jest wytwarzany z L-argininy przez syntazę tlenku azotu (NOS). Wyróżnia się co najmniej dwie izomeryczne formy NOS – konstytutywną, znajdującą się w śródbłonku naczyń i komórkach neuronów, oraz indukowaną, zlokalizowaną głównie w makrofagach, a także w mniejszej liczbie w komórkach mięśni gładkich, nabłonku śluzówki przewodu pokarmowego, hepatocytach i śródbłonku naczyniowym. U chorych na marskość wątroby, wskutek zwiększenia się stężenia mediatorów stanu zapalnego (zwłaszcza interleukiny 1 i czynnika martwicy nowotworów α , *tumour necrosis factor* α – TNF- α) oraz przedostawania się toksyn jelitowych z układu wrotnego do krążenia systemowego, dochodzi do wzrostu aktywności obu form NOS. Poza bezpośrednim działaniem polegającym na relaksacji miocytów naczyniowych NO hamuje również produkcję silnych wazokonstryktorów, tj. endoteliny 1 i endoteliny 3, oraz antagonizuje na poziomie komórkowym efekty działania noradrenaliny, angiotensyny II i wazopresyny [18–20]. Tlenek azotu pobudza ponadto aktywność oksygenazy hemu, która nasila syntezę tlenku węgla, także wykazującego silne działanie wazodylatacyjne [6, 21]. W HPS



Ryc. 1. Mechanizm hipoksemii w HPS. Prawidłowa szerokość kapilarnego naczynia płucnego zapewnia swobodną dyfuzję tlenu z pęcherzyka płucnego wypełnionego powietrzem atmosferycznym do krwi na całej szerokości naczynia. Poszerzenie naczynia uniemożliwia dotarcie tlenu do erytrocytów w całej objętości przepływającej krwi – natleniane są wyłącznie warstwy obwodowe PAO_2 – ciśnienie parcjale tlenu w pęcherzyku płucnym, PaO_2 – ciśnienie parcjale tlenu w naczyniu płucnym, Φ – szerokość naczynia

Fig. 1. Mechanism of hypoxaemia in HPS. Normal width of pulmonary capillary vessel assures good diffusion of oxygen from alveolus filled with room air to whole width of blood vessel. Dilated vessel does not enable penetration of oxygen to whole width of the vessel – peripheral parts only are oxygenated PAO_2 – partial pressure of alveolar oxygen, PaO_2 – partial pressure of arterial oxygen, Φ – width of vessel

dochodzi również do zaburzeń równowagi m.in. czynnikami wazoaktywnymi z nasileniem działania wazodylatorów i obniżeniem aktywności substancji wazokonstrykcyjnych (tab. I).

Zaburzenia hemodynamiczne w marskości wątroby zdominowane są przez wazodylatację trzewną, jednak w zależności od wydolności lokalnych mechanizmów autoregulacyjnych poszerzenie łóżyska naczyniowego może wystąpić w innych obszarach naczyniowych, także w płucach. Postępująca wazodylatacja prekapilarów i kapilarów płucnych jest odpowiedzialna za narastający przeciek płucny krwi, co powoduje przedostawanie się do krążenia systemowego krwi o mieszanym składzie tętniczo-żylnym.

Diagnostyka

Duże rozbieżności w odsetkach rozpoznań HPS wynikają z różnic w kryteriach diagnostycznych stosowanych w różnych ośrodkach [22]. Generalnie, można podejrzewać istnienie HPS w przypadku stwierdzenia uszkodzenia wątroby współistniejącego ze zwiększonym gradientem pęcherzykowo-tętniczym tlenu ($AaDO_2$) lub obniżonym ciśnieniem parcjale tlenu we krwi tętniczej ($PaO_2 < 70 \text{ mm Hg}$) w warunkach oddychania powietrzem atmosferycznym. Wartość tlenowego gradientu pęcherzykowo-tętniczego oblicza się za pomocą wzoru:

$$AaDO_2 = [P_B - 47 - (PaCO_2 + PaO_2)] / FiO_2,$$

gdzie $PaCO_2$ i PaO_2 są odpowiednio ciśnieniami parcjalnymi dwutlenku węgla i tlenu we krwi tętniczej, P_B jest ciśnieniem atmosferycznym, a FiO_2 – procentową zawartością tlenu w powietrzu wdychanym.

Ze względów praktycznych preferuje się pomiar prężności tlenu (PaO_2). Niektórzy proponują u chorych na marskość wątroby wykonywanie skринingu HPS za pomocą nieinwazyjnej pulsoksymetrii, a wartości saturacji tlenowej poniżej 96% obligowałyby do wykonania dalszych badań diagnostycznych [5].

Kliniczne potwierdzenie HPS stanowi dopiero wykazanie obecności wewnątrzpłucnego przecieku krwi wskutek poszerzenia kapilarnego łożyska naczyniowego (*intrapulmonary vascular dilatations* – IPVDs). Do tego celu wykorzystuje się echokardiografię kontrastową lub scyntyografię z użyciem albumin znakowanych ^{99m}Tc -technetem. Echokardiografia kontrastowa jest metodą uznaną aktualnie za „złoty standard” diagnostyczny IPVDs [23]. Dożylnym środkiem kontrastowym jest zwykle wstrząśnięty 0,9-procentowy NaCl, lecz może być nim również gaz – sześćfluorek siarki. Środki te tworzą strumienie mikropęcherzyków o średnicy 60–150 μm . U pacjentów z nieuszkodzoną przegrodą mięśnia sercowego lub bez naczyniowej anomalii płucnej kontrast jest widoczny wyłącznie w jamach prawego serca, ponieważ ulega filtracji poza łożysko naczyniowe w kapilarach płucnych [24]. Istnienie przecieku prawo-lewego na poziomie mięśnia sercowego lub łożyska naczyń płucnych (obecność IPVDs) powoduje pojawienie się kontrastu w lewym przedsionku i lewej komorze serca. Odróżnienie przecieku na poziomie serca i płuc odbywa się na podstawie pomiaru czasu, po jakim kontrast od chwili podania pojawia się w jamach lewego serca. W przypadku istnienia przecieku wewnątrzsercowego kontrast pojawia się w lewym przedsionku i lewej komorze średnio po trzech ewolucjach skurczu komór. Przeciek płucny charakteryzuje większe opóźnienie pojawienia się kontrastu w jamach lewego serca. Średni czas od pojawiania się kontrastu w sercu prawym do jego uwidocznienia w sercu lewym jest równy 6 ewolucjom skurczu komór [24]. W badaniu prospektywnym, obejmującym 38 pacjentów przygotowywanych do transplantacji wątroby, wykazano obecność IPVDs w echokardiografii kontrastowej u 13,2% badanych [25]. Warto podkreślić, że echokardiografia przezprzetykowa cechuje się większą czułością w wykrywaniu IPVDs w porównaniu z badaniem przezklatkowym [26].

Pomocniczym parametrem diagnostycznym w echokardiografii może być objętość lewego przedsionka serca. Wartości równe lub większe niż 50 ml przema-

Tabela I. Wazoaktywne substancje etiopatogenetycznie związane z rozwojem HPS

Table I. Vasoactive substances aetiopathogenetically associated with HPS development

Czynniki wazodylatacyjne	Czynniki wazokonstrykcyjne
tlenek azotu (NO)	endotelina 1
tlenek węgla (CO)	endotelina 3
prostacyklina (PGI)	serotonina
prostaglandyny (PGE1, PGE2)	tyrozyna
wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP)	noradrenalina
kalcytonina	angiotensyna II
glukagon	wazopresyna
substancja P	
przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP)	
mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP)	
peptyd natriuretyczny typu C (CNP)	
czynnik wzrostu płytek (PDGF)	
czynnik martwicy nowotworów (TNF)	
ferrytyna	
estrogeny	

wiąją za istnieniem HPS z czułością 86% i swoistością 81% [27].

W scyntygrafii z użyciem albumin znakowanych ^{99m}Tc -technetem wykorzystuje się makroagregaty albumin o średnicy ok. 20 μm , które czopują kapilary płucne, mające średnice 8–15 μm . U ludzi zdrowych zaledwie 3–6% znakowanych albumin przenika przez łożysko naczyniowe płuc, natomiast u chorych na marskość wątroby i z istotną hipoksemią odsetek ten zwiększa się do 71% [28]. Stwierdzenie obecności radioznacznika w mózgu i/lub nerkach przemawia za HPS [28].

Angiografia naczyń płucnych jest inwazyjną i małą swoistą dla HPS techniką diagnostyczną [8]. Badanie to ma wartość jedynie w różnicowaniu HPS z zatorowością płucną i/lub nadciśnieniem płucnym. Obrazowe badania diagnostyczne, tj. zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej, angiografia tomografii komputerowej czy rezonansu magnetycznego, nie znalazły dotychczas zastosowania w diagnostyce HPS.

Możliwości terapeutyczne

W przeszłości podejmowano u chorych z HPS liczne próby terapeutyczne mające na celu poprawę wymiany gazowej. Badania obejmowały bętkit metylenu, sympatykomimetyki, aspirynę, indometacynę, analogi somatostatyny, almitrynę oraz transfuzje wymienne osocza [6, 21, 29–32]. Żadna z tych metod nie okazała się jed-

nak na tyle skuteczna, aby uzyskać rekomendację do powszechnego jej stosowania u chorych z HPS.

Brussino i wsp. [33] donoszą o skuteczności podawanego na drodze wziewnej estru metylowego N-nitro-L-argininy, będącego inhibitorem syntezy NO. Zastosowanie tego preparatu spowodowało u chorego z HPS zwiększenie prężności tlenu krwi tętniczej z 52 do 70 mm Hg. Inni autorzy wykazali, niestety, nasilenie hipoksemii i ortodeoksji po zastosowaniu związków bezpośrednio i pośrednio hamujących syntezę NO (błękit metylenu, kurkumina i terlipresyna) [34]. Wyniki badań na szczurach sugerują, że pentoksyfilina, hamując produkcję TNF- α , zmniejsza stężenie NO, przez co może okazać się lekiem przydatnym dla chorych z HPS. Obserwacja ta jednak wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych [35].

Z pojedynczych opisów klinicznych wynika, że niektórzy chorzy z HPS mogą odnieść korzyści z założenia wewnątrzwątrobowej protezy naczyniowej – TIPS, chociaż wyniki tego zabiegu są mało przewidywalne w przypadku poszczególnych chorych [36–39].

Fukushima i wsp. [40], stosując przez 12 mies. przełkniętą tlenoterapię bierną u chorych z HPS rozwiniętą na podłożu wirusowego zapalenia wątroby typu C, stwierdzili poprawę wydolności układu oddechowego oraz funkcji wątroby (przejście z klasy C do A w klasyfikacji Childa-Pugha). W związku z tym, że obserwacja ta dotyczyła tylko 2 chorych, nie może ona stanowić podstawy do wiarygodnej oceny skuteczności tego typu terapii, a dokładne określenie jej miejsca w leczeniu pacjentów z HPS wymaga dalszych badań.

Zespół wątrobowo-płucny jest niezależnym wskazaniem do transplantacji wątroby. W części badań wykazano, że poprawa w zakresie frakcji przecieku i prężności tlenu we krwi tętniczej występuje w ciągu kilku dni po transplantacji wątroby, natomiast w innych dopiero po upływie 2–14 mies. [41–43]. Tak duże rozbieżności mogą wynikać z braku jednolitych przedziałów czasowych, w których dokonywano badań oceniających regresję HPS. Z powodu braku badań z randomizacją oceniających skuteczność transplantacji wątroby jako formy leczenia chorych na ciężką i nawrotową hipoksemię w przebiegu HPS definitywna ocena tej metody jest niemożliwa. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym obejmującym 24 pacjentów poddanych transplantacji wątroby z powodu HPS stwierdzono, że wczesna śmiertelność pooperacyjna (w ciągu 10 dni od zabiegu) była duża, wynosiła bowiem 29% [44]. Czynnikiem wykazującym związek ze zgonami były przedoperacyjne parcjalne ciśnienie tlenu we krwi tętniczej mniejsze niż 50 mm Hg oraz przedoperacyjna frakcja przecieku większa niż 20%. Wskaźnik rocznego przeżycia w tej grupie chorych wyniósł 71% i był zna-

miennie mniejszy od średniej przeżycia chorych poddanych transplantacji bez HPS (w USA 90%). W innym wielośrodkowym badaniu o charakterze retrospektywnym także wykazano zwiększone ryzyko wczesnej śmiertelności potransplantacyjnej (16%) u chorych z HPS [45]. Wydaje się jednak, że transplantacja wątroby stwarza tym pacjentom lepszą perspektywę niż leczenie zachowawcze. Swanson i wsp. [41] porównali losy 24 chorych z HPS poddanych transplantacji wątroby z 37 osobami z HPS, które były leczone zachowawczo. W badaniu tym znamienne dłuższy okres przeżycia obserwowano w grupie chorych po transplantacji, natomiast u pacjentów leczonych zachowawczo prężność tlenu we krwi tętniczej stale się zmniejszała, średnio o 5,2 mm Hg w ciągu roku.

Piśmiennictwo

1. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-37.
2. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V i wsp. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1042-52.
3. Stoller JK, Lange PA, Westveer MK i wsp. Prevalence and reversibility of hepatopulmonary syndrome following liver transplantation: The Cleveland Clinic experience. *West J Med* 1995; 163: 133-8.
4. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 516-9.
5. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 749-54.
6. Gupta LB, Kumar A, Jaiswal AK i wsp. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1820-3.
7. Ramsay M. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome, and liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 2006; 44: 69-82.
8. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-21.
9. Krowka MJ. Clinical management of hepatopulmonary syndrome. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 414-22.
10. Vachiéry F, Moreau R, Hadengue A i wsp. Hypoxemia in patients with cirrhosis: Relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol* 1997; 27: 492-5.
11. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL i wsp. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118: 615-24.
12. Whyte MK, Hughes JM, Peters AM i wsp. Analysis of intrapulmonary right to left shunt in the hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 85-93.

13. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11: 138-42.
14. Seward JB, Hayes DL, Smith HC i wsp. Platypnea-orthodeoxia: clinical profile, diagnostic workup, management, and report of seven cases. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 221-31.
15. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C i wsp. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 69-75.
16. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER i wsp. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates: Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest* 1990; 97: 1165-70.
17. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Augusti AG i wsp. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1085-92.
18. Hartleb M, Moreau R, Cailmail S i wsp. Vascular hyporesponsiveness to endothelin 1 in rats with cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1085-93.
19. Pizcueta MP, Piqué JM, Bosch J i wsp. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 184-90.
20. Pizcueta P, Piqué JM, Fernández M i wsp. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992; 103: 1909-15.
21. Gaines D, Fallon M. Hepatopulmonary syndrome. *Liver Int* 2004; 24: 397-401.
22. Mandell MS. Clinical controversies surrounding the diagnosis and treatment of hepatopulmonary syndrome. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73: 347-55.
23. Lenci I, Alvió A, Manzia T i wsp. Lying and standing contrast echocardiography for the diagnosis of hepatopulmonary syndrome in patients undergoing liver transplantation. *Heart* 2008; 94: 135.
24. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122: 521-9.
25. Naeije R, Melot C, Halleman R i wsp. Pulmonary hemodynamics in liver cirrhosis. *Semin Respir Med* 1985; 7: 164-71.
26. Nemeč JJ, Davidson MB, Marwick TH i wsp. Detection and evaluation of intrapulmonary vascular shunt with "contrast Doppler" transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4: 79-83.
27. Zamirian M, Aslani A, Shahrzad S. Left atrial volume: a novel predictor of hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1392-6.
28. Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE i wsp. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am J Med* 1977; 63: 746-54.
29. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P i wsp.; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861-80.
30. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S i wsp. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 133: 701-6.
31. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: a pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 35-48.
32. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000; 32: 859-65.
33. Brussino L, Bucca C, Morello M i wsp. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N (G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2003; 362: 43-4.
34. Almeida JA, Riordan SM, Liu J i wsp. Deleterious effect of nitric oxide inhibition in chronic hepatopulmonary syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 341-6.
35. Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H i wsp. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J* 2004; 23: 752-8.
36. Chevallier P, Novelli L, Motamedi JP i wsp. Hepatopulmonary syndrome successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a three-year follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 647-53.
37. Paramesh AS, Husain SZ, Shneider B i wsp. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 157-62.
38. Lasch HM, Fried MW, Zacks SL i wsp. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2001; 7: 147-9.
39. Selim KM, Akriviadis EA, Zuckerman E i wsp. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 455-8.
40. Fukushima KY, Yatsushashi H, Kinoshita A i wsp. Two cases of hepatopulmonary syndrome with improved liver function following long-term oxygen therapy. *J Gastroenterol* 2007; 42: 176-80.
41. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122-9.
42. Schwarzenberg SJ, Freese DK, Regelman WE i wsp. Resolution of severe shunting after liver transplantation. *Chest* 1993; 103: 1271-3.
43. Lange PA, Stoller JK. Hepatopulmonary syndrome: Effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 115-23.
44. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192-7.
45. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA i wsp. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004; 10: 174-82.