

ГАЗОВЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННОМ С ХОБЛ

Невзорова В. А.¹, Пестрикова Т. Л.¹, Кочеткова Е. А.^{1,2}, Мокшина М. В.¹, Освальд М.², Дутрелё С.², Массард Ж.²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, кафедра терапии, ФД и УЗД ФПК и ППС

² Университетская больница, Страсбург, Франция

690600, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова, 2

Тел.: (4232) 45-16-24

Факс: (4232) 45-17-19

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить показатели газометрии артериальной крови и уровень оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе у пациентов с циррозом печени (ЦП) в сочетании с ХОБЛ и определить частоту встречаемости гепатопульмонального синдрома (ГПС).

Материал и методы: Нами было обследовано 57 пациентов с ЦП. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я — пациенты с ЦП ($n = 48$), 2-я — с ЦП и ХОБЛ ($n = 9$). Группу сравнения составили 20 пациентов с ХОБЛ, контроль — 15 добровольцев. Газометрия оценивалась на ABL 725 radiometer (Дания). Уровень NO в выдыхаемом воздухе оценивался с помощью NIOX MINO (Швеция). Контрастная эхокардиография выполнялась на ATL HDI 5000 (Bothell, WA, США).

Результаты: Мы установили, что PaO_2 было ниже во 2-й группе по сравнению с контролем и с 1-й группой ($81,4 \pm 5,2$; $95,5 \pm 5,3$ и $94,5 \pm 5,1$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), но наиболее низким PaO_2 было в группе с ХОБЛ (68,4 мм рт. ст.). $AaDO_2$ был более высоким в группе с ХОБЛ (37,7 мм рт. ст.), во 2-й группе данный показатель был выше по сравнению с контролем и с 1-й группой ($26,8 \pm 5,4$; $8,2 \pm 4,5$ и $14,9 \pm 5,2$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). Получена сильная отрицательная корреляционная связь в 1-й и во 2-й группах между $AaDO_2$ и PaO_2 ($r = -0,67$ и $r = -0,93$; $p < 0,05$). Содержание NO в выдыхаемом воздухе оказалось выше в 1-й и 2-й группах по сравнению с контролем ($18,7 \pm 4,1$; $18,9 \pm 4,5$ и $11,0 \pm 3,3$ ppb; $p < 0,05$). Внутрилегочные шунты выявлены у 3 пациентов в 1-й и 2-й группах.

Заключение: связь между показателями газового состава крови показала ведущую роль гипоксемии в повышении риска формирования ГПС при ЦП, особенно при его комбинации с ХОБЛ.

Ключевые слова: гепатопульмональный синдром; цирроз печени; внутрилегочная вазодилатация, гипоксия, ХОБЛ

SUMMARY

Objective: To evaluate the indicators of arterial blood gasometry and levels of nitric oxide (NO) in exhaled breath of patients with liver cirrhosis (LC) in combination with COPD, and determine frequency of occurrence of hepatopulmonary syndrome (HPS). The comparison group consisted of 20 patients with COPD, control — 15 volunteers. Gas measurement was estimated by ABL 725 radiometer (Denmark).

Material and Methods: We examined 57 patients with liver cirrhosis. The patients were divided into 2 groups: 1st — Patients with liver cirrhosis ($n = 48$), 2nd group — the CPU and COPD ($n = 9$). Comparison group consisted of 20 patients with COPD, control — 15 volunteers. The gasometry was evaluated by ABL 725 radiometer (Denmark). NO levels in exhaled air was estimated using the NIOX MINO (Sweden). Contrast electrocardiography was performed on ATL HDI 5000 (Bothell, WA, USA). **Results:** We found that the PaO_2 was lower in the 2nd group compared with the control and with the 1st group ($81,4 \pm 5,2$; $95,5 \pm 5,3$ and $94,5 \pm 5,1$ mm Hg; $p < 0,05$), but the lowest PaO_2 was in the group with COPD (68.4 mm Hg). $AaDO_2$ was higher in the group with COPD (37.7 mm Hg). In the 2nd group this indicator was higher as compared with the control and with the 1st group ($26,8 \pm 5,4$; $8,2 \pm 4,5$ and $14,9 \pm 5,2$ mm Hg; $p < 0,05$). A strong negative correlation in the 1st and the 2nd groups between $AaDO_2$ and PaO_2 ($r = -0,67$ and $r = -0,93$; $p < 0,05$) was obtained. Content of NO in exhaled air was higher in the 1st and 2nd groups compared with control ($18,7 \pm 4,1$; $18,9 \pm 4,5$ and $11,0 \pm 3,3$ ppb; $p < 0,05$). Intrapulmonary shunts were detected in 3 patients in the 1st and 2nd groups. **Conclusion:** The relationship between measures of blood gas composition showed the leading role of hypoxemia in increasing the risk of formation of HPS in the LC, especially when combined with COPD.

Keywords: hepatopulmonary syndrome, liver cirrhosis; intrapulmonary vasodilatation, hypoxia, COPD

Одним из грозных осложнений цирроза печени (ЦП) являются прогрессирующее печеночно-клеточной дисфункции и развитие портальной гипертензии. У таких пациентов отмечается высокий риск развития печеночно-клеточной карциномы [1–3]. Цирроз печени является конечным результатом процесса, приводящего к печеночной недостаточности. В настоящее время эффективным единственным методом лечения ЦП является ортотопическая трансплантация печени, во время проведения которой возможно формирование гепатопульмонального синдрома (ГПС), являющегося важным прогностическим фактором выживаемости реципиентов [4–8].

ГПС является уникальным феноменом при ЦП, характеризующимся следующими диагностическими критериями: артерио-альвеолярным дисбалансом вследствие гипоксии при наличии поражения печени, приводящим к развитию вазодилатации внутрилегочных сосудов, возникновению внутрилегочных шунтов, подтверждаемых контрастной эхокардиографией [9–12]. Гепатопульмональный синдром встречается у 15–20% пациентов — кандидатов для трансплантации печени [13; 14].

Несомненно, большой интерес представляет изучение возможности развития ГПС у пациентов с другой хронической патологией. Так, по данным P. A. Lange и M. J. Krowka, ГПС может быть при ЦП, ассоциированным с такими респираторными заболеваниями, как экссудативный плеврит или бронхиальная обструкция, индуцированная курением, и встречается у 10% таких больных [15]. Однако в настоящее время исследования в этой области единичны.

Наиболее важным патогенетическим моментом возникновения ГПС является развитие сосудистой дисфункции. Обсуждается вопрос о развитии дисбаланса между вазоконстрикторными и вазодилаторными механизмами регуляции сосудистого тонуса с преобладанием активности последних [9; 11; 12]. Установлено, что при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) также формируется сосудистая дисфункция [16; 17], но с преобладанием вазоконстрикторного резерва.

Таким образом, нам представилось интересным изучение двух таких патологий, которые не исключают развитие различных сосудистых реакций и наличие гипоксемии, и исследование вклада этих состояний в развитие ГПС.

Цель исследования: оценить показатели газометрии артериальной крови и уровень оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе у пациентов с ЦП в сочетании с ХОБЛ II стадии и определить частоту встречаемости ГПС у данных пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в отделении физиологии и функциональной диагностики органов дыхания университетской больницы г. Страсбурга (Франция). За период 18 месяцев (2005–2006 гг.) были изучены истории болезней 57 пациентов

с циррозом печени различной этиологии класса В — С по Чайлду, которые являлись кандидатами для пересадки печени. Диагноз цирроза печени был установлен согласно Международной номенклатуре и критериям диагностики заболеваний печени (Нью-Йорк, 1998), разработанным Всемирной ассоциацией по изучению болезней печени и принятым ВОЗ. Степень тяжести цирроза оценивалась по классификации Child-Pugh (1973). При постановке диагноза ХОБЛ мы руководствовались классификацией GOLD (Global Initiative for chronic obstructive lung disease, 2006). Для подтверждения или исключения ХОБЛ всем пациентам была исследована функция внешнего дыхания с помощью спирографии с последующей ингаляцией бронхолитического препарата. Проба бронхообратимости проводилась с атривентом и комбивентом, через 20 минут после ингаляции одного из препаратов. Обструкция считалась необратимой, если прирост ОФВ₁ не превышал 12% или менее 200 мл от исходного.

Исходя из цели исследования, наши пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 48$) с ЦП и 2-я группа ($n = 9$) пациенты с ЦП и ХОБЛ II стадии. В группу сравнения мы включили 20 пациентов с ХОБЛ II стадии. 15 добровольцев были включены в контрольную группу. В первой группе: 13 женщин и 35 мужчин (возрастной диапазон от 37 до 73, средний возраст в данной группе был $53,9 \pm 8,9$ года). Среди пациентов второй группы большую часть составили мужчины: 8 мужчин и 1 женщина (возраст находился в диапазоне от 42 до 68 лет, средний возраст $52,7 \pm 7,7$ года). Группу с изолированной ХОБЛ составили 13 мужчин и 7 женщин. Возраст в этой группе распределен в диапазоне от 46 до 74 лет (средний возраст $61,1 \pm 8,4$ года).

Пациентам были проведены газометрия артериальной крови, измерение концентрации NO в выдыхаемом воздухе. В случае повышения альвеоло-артериального кислородного градиента ($AaDO_2$) ≥ 15 мм рт. ст. у больных с ЦП выполнялась контрастная эхокардиография с целью выявления внутрилегочного шунта. Спирография выполнялась на спирографе *Master Screen PFT Jaeger GmbH* (Вюрцбург, Германия). Уровень NO в выдыхаемом воздухе измерялся с помощью газоанализатора *NIOX MINO* (Швеция). Для исследования газов в артериальной крови использовали аппарат *ABL 725 radiometer* (Дания). Контрастная эхокардиография проводилась при введении в периферическую вену контрастного вещества («Эховист 300»), на аппарате *ATL HDI 5000 (Bothell, WA, США)*.

Статистическая обработка данных была выполнена с помощью компьютерной программы *Statistica 6*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценивая показатели газов крови всех пациентов, мы установили, что показатели pH крови в среднем находились в пределах нормативных

ПОКАЗАТЕЛИ ГАЗОВ КРОВИ И СОДЕРЖАНИЯ NO В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ

Показатели	Контрольная группа	Группа сравнения (ХОБЛ)	1-я группа (цирроз)	2-я группа (цирроз и ХОБЛ)
<i>n</i>	15	20	48	9
pH	7,42 ± 0,03	7,40 ± 0,06	7,45 ± 0,03	7,45 ± 0,04
PaO ₂ (мм рт. ст.)	95,5 ± 5,3	68,4 ± 6,4 [#]	94,5 ± 5,1 ^{#*}	81,4 ± 5,2 ^{#*}
PaCO ₂ (мм рт. ст.)	39,4 ± 2,9	44,1 ± 3,3 [#]	33,7 ± 3,1 ^{#*}	32,3 ± 2,3 ^{#*}
AaDO ₂ (мм рт. ст.)	8,2 ± 4,5	37,7 ± 5,5 [#]	14,9 ± 5,2 ^{#*}	26,8 ± 5,4 ^{#*}
NO в выд. возд.	11,0 ± 3,3	—	18,9 ± 4,5 [#]	18,7 ± 4,1 ^{#*}

Условные обозначения: *n* — количество пациентов; pH — pH крови; PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови; PaCO₂ — парциальное давление оксида углерода в артериальной крови; AaDO₂ — альвеоло-артериальный кислородный градиент; NO в выд. возд. — концентрация NO в выдыхаемом воздухе в ppb (part per billion); [#] — достоверность с контролем ($p < 0,05$); ^{*} — достоверность с группой сравнения ($p < 0,05$); ^{*} — достоверность между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$).

значений и достоверно не отличались между группами ($p > 0,05$) (см. таблицу).

При сравнении показателей парциального давления кислорода (PaO₂) мы установили, что более выраженная гипоксемия отмечалась в группе пациентов с ХОБЛ по сравнению с первой и со второй группами (см. таблицу). Учитывая особенности проведения забора артериальной крови у пациентов с ЦП обеих групп в условиях закрытого контура, мы получили низкие значения парциального давления оксида углерода (PaCO₂), указывающие на гипервентиляцию, и высокие показатели PaO₂. Соответственно при дыхании в обычных условиях ожидаемый уровень PaCO₂ будет более высоким, а предполагаемый уровень PaO₂ — более низким, указывающим на наличие хронической гипоксемии, о чем говорят нормальные или близкие к норме показатели pH крови в этих группах. Анализируя показатели PaO₂ второй группы с аналогичными параметрами контрольной и с показателями первой группы, мы установили, что они достоверно ниже в группе пациентов с ЦП в сочетании с ХОБЛ ($p < 0,05$ соответственно).

При оценке среднего уровня PaCO₂ его показатели в 1-й и во 2-й группах достоверно не отличались. Наиболее высокий показатель PaCO₂ был отмечен в группе с изолированной ХОБЛ, когда его содержание оказалось достоверно выше по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$ соответственно).

Принимая во внимание низкое значение показателя PaO₂, AaDO₂ был достоверно выше в группе с ХОБЛ по сравнению с аналогичным параметром у больных с ЦП и в сочетании ЦП и ХОБЛ ($p < 0,05$). У здорового человека в обычных условиях парциальное давление O₂ в альвеолярном газе (PAO₂) и в артериальной крови (PaO₂) отличаются примерно на 10 мм рт. ст. (1–1,5 кПа). Однако при острой дыхательной недостаточности AaDO₂ может значительно превышать указанную величину. Основным фактором, влияющим на AaDO₂, является веноартериальное шунтирование в легких. Сравнивая показатели газов крови, мы получили сильную отрицательную корреляционную связь в 1-й и во 2-й группах между AaDO₂ и PaO₂ ($r = -0,67$

и $r = -0,93$; $p < 0,05$). В группе с изолированной ХОБЛ отмечены обратная корреляционная связь между AaDO₂ и PaCO₂ ($r = -0,596$; $p < 0,05$) и слабая обратная корреляционная связь между AaDO₂ и PaO₂ ($r = -0,4$; $p < 0,05$).

Учитывая протокол исследования для пациентов с ЦП, измерение оксида азота в выдыхаемом воздухе было выполнено в первой и во второй группах. Содержание NO в выдыхаемом воздухе оказалось выше, чем в контрольной группе как для первой, так и второй групп. Повышение NO, вероятно, можно объяснить гиперпродукцией NO эндотелием легочных сосудов в ответ на высокий плазменный уровень эндотелина-1 (ЭТ-1), наблюдаемый при циррозе печени [18]. В одном из последних исследований у пациентов с ЦП по сравнению с контролем также были отмечены высокие концентрации NO в выдыхаемом воздухе. Это рассматривается исследователями в качестве компенсаторной реакции синтеза NO альвеолярным компонентом легких или является следствием снижения легочного переноса NO [19].

В наших предыдущих работах мы установили, что в период обострения ХОБЛ уровень метаболитов NO плазмы крови был снижен по сравнению с контрольной группой. У пациентов ХОБЛ были отмечены более значительные нарушения вазорегулирующей функции эндотелия, которые характеризовались более низким уровнем эндотелий-зависимой вазодилатации и сниженной продукцией NO эндотелием [16; 17].

Контрастная эхокардиография с внутрилегочной вазодилатацией была позитивной у 3 из 48 пациентов первой группы (6,3%). Внутрилегочные шунты были оценены согласно классификации степени тяжести ГПС. У одного (25%) из 4 пациентов первой группы с гипоксемией (при PaO₂ 77 мм рт. ст.) был выявлен внутрилегочный шунт 4-й степени. У остальных двух с PaO₂ 80,3 и 85,7 мм рт. ст. были зарегистрированы внутрилегочные шунты 1-й и 2-й степени. Во второй группе внутрилегочные шунты были обнаружены у 3 из 9 пациентов (33,3%). У 1 (11,1%) из пациентов этой группы с гипоксемией (при PaO₂ 69 мм рт. ст.) был выявлен

внутрилегочный шунт 1-й степени. У 2 (22,2%) других пациентов второй группы с нормоксемией (при PaO_2 86,3 и 90,2 мм рт. ст.) выявлены шунты 1-й и 2-й степени. Таким образом, ГПС легкой и средней тяжести встречался в обеих группах.

Существует мнение, что у пациентов с ХОБЛ выраженность внутрилегочного шунта при ГПС может иметь стертую эхокардиографическую картину [20; 21]. Но в нашем исследовании, отметим, наличие внутрилегочных шунтов встречалось чаще при ЦП в сочетании с ХОБЛ.

Представляется интересным значение вклада артерио-альвеолярного дисбаланса в формировании внутрилегочных шунтов, роль которого экспериментально подтверждена [22]. Таким образом, показатели $AaDO_2$ были выше при изолированной ХОБЛ и при ЦП и ХОБЛ, но во 2-й от контроля не отличались. Выявлена тесная отрицательная связь $AaDO_2$ с PaO_2 при ЦП и при ЦП в сочетании с ХОБЛ, которая слабеет при изолированной ХОБЛ, становится более сильной с $PaCO_2$ в этой группе. Однако в отличие от показателей газового состава у NO как маркера вазодилатации такой сильной связи с $AaDO_2$ не было установлено ни в одной из групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе мы сравнили показатели газового состава крови при циррозе печени и при циррозе, ассоциированном с ХОБЛ. Рассмотрели возможный вклад цирроза печени в формирование

нарушений газообмена, дыхательной недостаточности, изменение вазодилататорного резерва легочных сосудов и роль указанных нарушений в формирование печеночно-легочного синдрома при ХОБЛ, ассоциированной с циррозом печени.

Так, по нашим данным, для пациентов с циррозом печени и ХОБЛ характерна более выраженная гипоксемия по сравнению с пациентами с изолированным циррозом печени.

Установлено повышение содержания NO в выдыхаемом воздухе в обеих группах пациентов как при циррозе печени, так и при его ассоциации с ХОБЛ, что указывает на самостоятельное значение цирроза печени в формирование сосудистой легочной дисфункции.

В нашем исследовании печеночно-легочный синдром был диагностирован у 3 из 9 пациентов с сочетанной патологией (33,3%) и у 3 пациентов из 48 с изолированным циррозом печени (6,3%), иными словами, комбинация патологий способствовала более частому формированию ГПС.

Установлено значение ХОБЛ в повышении $AaDO_2$, являющегося одним из патогенетических механизмов формирования внутрилегочных шунтов как фактора риска развития ГПС.

Проведение корреляционных связей между показателями газового состава крови, уровнем NO в выдыхаемом воздухе и значениями $AaDO_2$ показало ведущую роль гипоксемии в повышении риска формирования ГПС при ЦП, особенно при его комбинации с ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fattovich, G.* Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients / G. Fattovich, G. Giustina, F. Degos et al. // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 112. — P. 463–472.
2. *Fattovich, G.* Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients / G. Fattovich, M. Pantalena, I. Zagni et al. // *Am. J. Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 97. — P. 2886–2895.
3. *Gines, P.* Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors / P. Gines, E. Qintero, V. Arroyo et al. // *Hepatology*. — 1987. — Vol. 7. — P. 122–128.
4. *Krowka, M.S.* Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO_2 response to 100% oxygen, and brain uptake after ^{99m}Tc MAA lung scanning / M.S. Krowka, G.A. Wiseman, O.L. Burnett et al. // *Chest*. — 2000. — Vol. 118. — P. 615–624.
5. *Krowka, M.J.* Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review / M.J. Krowka, M.K. Porayko, D.J. Plevak et al. // *Mayo. Clin. Proc.* — 1997. — Vol. 72. — P. 44–53.
6. *Ивашкин, В.Г.* Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения / В.Г. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2008. — Т. 18, № 1. — С. 12–17.
7. *Ильченко, Л.Ю.* Гепатопульмональный синдром: состояние проблемы / Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, А.А. Карабиненко и др. // *Соврем. технол. в мед.* — 2009. — № 1. — С. 84–88.
8. *Курсов, С.В.* Гепатопульмональный синдром / С.В. Курсов, К.Г. Михневич, Н.В. Лизогуб и др. // *Мед. неотложных состояний*. — 2009. — Т. 5, № 24.
9. *Krowka, M.J.* Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas / M.J. Krowka // *Hepatology*. — 1997. — Vol. 25, No. 11. — P. 1282–1284.
10. *Krowka, M.J.* Hepatopulmonary syndrome / M.J. Krowka // *Gut*. — 2000. — Vol. 46, No. 1. — P. 1–4.
11. *Lima, B.L.* Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome / B.L. Lima, A.V. Franca, A. Pazin-Filho et al. // *Mayo. Clin. Proc.* — 2004. — Vol. 79, No. 1. — P. 42–48.
12. *Naeije, R.* Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension / R. Naeije // *Swiss. Med. Wkly.* — 2003. — Vol. 133, No. 11–12. — P. 163–169.
13. *Lang, P.A.* The hepatopulmonary syndrome / P.A. Lange, J.K. Stoller // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122. — P. 521–529.
14. *Fallon, M.B.* Pulmonary dysfunction in chronic liver disease / M.B. Fallon, G. Abrams // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 32. — P. 859–865.
15. *Krowka, M.J.* Hepatopulmonary syndrome: current concepts in diagnosis and therapeutic considerations / M.J. Krowka, D.A. Cortese // *Chest*. — 1994. — Vol. 105. — P. 1528–1537.
16. *Невзорова, В.А.* Функциональное состояние сосудистого эндотелия и хроническое воспаление при ХОБЛ / В.А. Невзорова, Е.В. Моткина // *Тихоокеан. мед. журн.* — 2005. — № 2. — С. 32–34.
17. *Невзорова, В.А.* State of endothelial function in patients with COPD in stable and during exacerbation / V.A. Nevzorova, E.V. Kalenic, E.N. Konovalova et al. // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 279, Suppl. — P. 1811.
18. *Прибылов, С.А.* Эндотелин и эндотелиальная дисфункция у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / С.А. Прибылов, С.А. Сироткин, В.А. Азарова // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 14.
19. *Degano, B.* Nitric oxide production by the alveolar compartment of the lungs in cirrhotic patients / B. Degano, M. Mittaine, P. Hervé et al. // *Eur. Respir. J.* — 2009. — Jan 7.
20. *Martinez, G.* Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease / G. Martinez, J.A. Barberà, M. Navasa et al. // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 30. — P. 882–889.
21. *Barberà, J.A.* Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive lung disease / J.A. Barberà, J. Roca, A. Ferrer et al. // *Eur. Respir. J.* — 1997. — Vol. 10. — P. 1285–1291.
22. *Zhang, X.-J.* Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxic rats with chronic bile duct ligation / X.-J. Zhang, Y. Katsuta, T. Akimoto et al. // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 39. — P. 724–730.