

Портопульмональная гипертензия у ребенка

Д.И. Садыкова¹, Д.Р. Сабирова¹, А.Р. Шакирова¹, Н.Н. Фирсова², Г.А. Хуснуллина², Н.В. Кустова¹

¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия

Portopulmonary hypertension in a child

D.I. Sadykova¹, D.R. Sabirova¹, A.R. Shakirova¹, N.N. Firsova², G.A. Khusnullina², N.V. Kustova¹

¹Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; ²Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Статья посвящена проблеме портопульмональной гипертензии (легочная артериальная гипертензия, связанная с портальной гипертензией). Легочная гипертензия является редким, прогностически неблагоприятным осложнением портальной гипертензии, независимо от этиологического фактора последней. Диагностическими критериями портопульмональной гипертензии являются: наличие портальной гипертензии с или без заболевания печени, среднее давление в легочной артерии более 25 мм рт.ст. в покое, нормальные показатели давления заклинивания в легочной артерии (<15 мм рт.ст), легочное сосудистое сопротивление более 3 ед. Вуда/м². Цель работы: описание развития клинической картины, диагностики и лечения портопульмональной гипертензии у больного на фоне скорректированной портальной гипертензии. Существуют трудности в постановке диагноза портопульмональной гипертензии, так как ее симптомы неспецифичны. Наиболее характерные признаки — одышка, утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке, синкопальные состояния.

Ключевые слова: дети, легочная артериальная гипертензия, портопульмональная гипертензия, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы-5.

Для цитирования: Садыкова Д. И., Сабирова Д. Р., Шакирова А. Р., Фирсова Н. Н., Хуснуллина Г. А., Кустова Н. В. Портопульмональная гипертензия у ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 149–154. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-149-154

The paper deals with portopulmonary hypertension (pulmonary arterial hypertension associated with portal hypertension). Pulmonary hypertension is a rare, prognostically unfavorable complication of portal hypertension, regardless of the etiological factor of the latter. The diagnostic criteria for portopulmonary hypertension are portal hypertension with or without liver disease; a resting mean pulmonary artery pressure >25 mm Hg; a normal pulmonary artery wedge pressure <15 mm Hg; and a pulmonary vascular resistance of more than 3 Wood units/m². Objective: to describe of the development of the clinical picture, diagnosis, and treatment of portopulmonary hypertension in a patient during corrected portal hypertension. There are challenges in the diagnosis of portopulmonary hypertension because its symptoms are nonspecific. The most characteristic symptoms of the disease are dyspnea, fatigue, exercise intolerance, and syncope.

Keywords: children, pulmonary arterial hypertension, portopulmonary hypertension, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors.

For citation: Sadykova D.I., Sabirova D.R., Shakirova A.R., Firsova N.N., Khusnullina G.A., Kustova N.V. Portopulmonary hypertension in a child. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 149–154 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-149-154

Легочная артериальная гипертензия — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, объединяющее группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и среднего давления в легочной артерии, что приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов. Легочная артериальная гипертензия определяется как повышение

среднего легочного артериального давления более 25 мм рт.ст. в покое, определенного при катетеризации правых отделов сердца [1]. Чаще всего легочная гипертензия диагностируется на поздней стадии (с III или IV функциональным классом) и приводит к тяжелой правожелудочковой недостаточности с последующим летальным исходом. Легочная артериальная гипертензия является клиническим состоянием, которое характеризуется наличием прекапиллярной легочной гипертензии при отсутствии других причин вследствие заболеваний легких, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии или других редких патологий [2]. Легочная артериальная гипертензия может как носить идиопатический характер, так и ассоциироваться с другими заболеваниями (с врожденными пороками сердца, заболеваниями соединительной ткани и др.). В случае когда легочная артериальная гипертензия развивается на фоне предшествующей портальной гипертензии, она носит название портопульмональной гипертензии.

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Сабирова Дина Рашидовна — к.м.н., асс. той же кафедры.

Шакирова Алмазия Раисовна — асс. той же кафедры.

Кустова Наталья Валентиновна — врач-интерн той же кафедры.

420012 Казань, ул. Мушгари, д. 11.

Фирсова Наталья Николаевна — зав. кардиологическим отделением Детской республиканской клинической больницы

Хуснуллина Гульнара Азатовна — к.м.н., врач того же отделения

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140.

Клиническая классификация легочной артериальной гипертензии претерпела ряд изменений с момента первого Всемирного симпозиума в 1973 г. В настоящее время используется классификация, предложенная экспертами Всемирной организации здравоохранения в 2008 г. (г. Дана Пойнт, Калифорния). На пятом Всемирном симпозиуме 2013 г. (Ницца, Франция) была сохранена предыдущая структура классификации легочной гипертензии, но были внесены некоторые дополнения и изменения с учетом новых данных [3]. Были дополнительно внесены пункты, касающиеся легочной гипертензии у детей [3]. Таким образом, дополненная классификация от 2013 г. охватывает легочную гипертензию как у взрослых, так и у детей [3]. Согласно этой классификации, выделяют пять групп легочной гипертензии. Портопульмональная гипертензия определяется как легочная артериальная гипертензия, связанная с заболеванием печени или портальной гипертензией [1, 4].

Согласно рекомендациям (European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report), диагностическими критериями портопульмональной гипертензии являются: наличие портальной гипертензии с или без заболевания печени, среднее давление в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое, нормальные показатели давления заклинивания в легочной артерии (<15 мм рт. ст.), легочное сосудистое сопротивление более 3 ед. Вуда/м². Описанная впервые в 1951 г. F. Mantz и E. Craige портопульмональная гипертензия встречается нечасто, поэтому долгое время дискутировался вопрос, является это сочетание заболеваний случайным или причинно-обусловленным. На указанную форму легочной артериальной гипертензии, по данным Европейских регистров, приходится до 1% случаев легочной гипертензии у детей [5, 6]. Легочная гипертензия является редким, прогностически неблагоприятным осложнением портальной гипертензии, независимо от этиологического фактора последней [7, 8]. Риск развития портопульмональной гипертензии не зависит от тяжести заболеваний печени [9]. Два проспективных исследования гемодинамики показали, что у 2% больных с циррозом и портальной гипертензией имеется значительная легочная гипертензия. Два недавно проведенных исследования у больных, перенесших трансплантацию печени, выявили легочную гипертензию в 4 и 3,5% случаев. Портопульмональная гипертензия определяется у 4–8% пациентов — кандидатов на трансплантацию печени [10].

Согласно данным клиники Мейо, мягкая портопульмональная гипертензия (среднее давление в легочной артерии <35 мм рт. ст.) не представляет серьезной проблемы, но умеренная и тяжелая гипертензии (среднее давление в легочной артерии >35 мм рт. ст. и >45 мм рт. ст. соответственно) являются предикторами высокой летальности после трансплантации печени. По данным указанной клиники,

послеоперационная летальность при портопульмональной гипертензии при среднем давлении в легочной артерии более 35 мм рт. ст. составила 50 и 100% при среднем давлении выше 50 мм рт. ст. [11]

Вероятность развития легочной гипертензии у больных с портальной гипертензией повышается при хирургических портосистемных шунтах, поскольку, согласно результатам ретроспективного исследования, приблизительно у 65% больных с легочной гипертензией выполнялось хирургическое шунтирование, а у 35% — нет [12]. Эти данные четко показывают, что легочная артериальная гипертензия у больных с портальной гипертензией связана с развитием портосистемных шунтов в большей степени, чем с портальной гипертензией самой по себе. На риск развития легочной гипертензии может влиять только длительность существования портальной гипертензии. В этиологии портальной гипертензии у детей основную роль играют пороки развития сосудов или их тромбоз.

Патогенез сосудистых нарушений, связанных с портальной гипертензией, до конца не изучен. Установлено, что для портопульмональной гипертензии характерны гипердинамический тип кровообращения и высокий сердечный выброс, которые приводят к увеличению напряжения в малом круге кровообращения. Легочное сосудистое сопротивление повышается вследствие вазоконстрикции, прогрессирующего легочного сосудистого ремоделирования и тромбоза легочных артериол. Наличие портосистемных шунтов может способствовать проникновению вазоактивных веществ, в том числе эндотелина 1, вазоактивного кишечного пептида, серотонина, тромбоксана A₂, интерлейкина-1, глюкагона и секретина из чревного ствола в малый круг кровообращения, что позволяет этим вазоактивным медиаторам обходить метаболизм печени и существенно влиять на легочную сосудистую сеть [13, 14]. Перечисленные медиаторы способствуют вазоконстрикции легочных артериол, что приводит к их тромбозу и в последующем ремоделированию, вызывая легочную гипертензию. Также причинными факторами формирования васкулопатии могут быть мутации генов, но их роль в развитии портопульмональной гипертензии пока не доказана [8, 15]. В зависимости от уровня доказательности различают «определенные» факторы риска легочной гипертензии: «очень вероятные», «вероятные» и «маловероятные». Портальная гипертензия относится к очень вероятным факторам риска развития легочной артериальной гипертензии [16, 17].

Диагностировать легочную гипертензию, особенно на ранних этапах, очень сложно, так как клинические симптомы неспецифичны. Наиболее характерные признаки — одышка, утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке, синкопальные состояния [18]. Синкопальные состояния могут быть

единственным проявлением легочной гипертензии. При рутинном исследовании на рентгенограмме органов грудной клетки можно обнаружить выбухание ствола легочной артерии. ЭКГ может предоставить наводящие или подтверждающие доказательства легочной гипертензии, демонстрируя признаки гипертрофии правого желудочка и дилатации правого предсердия. По результатам эхокардиографии выявляется дилатация правых отделов сердца, а также прямые и косвенные признаки легочной гипертензии. Для определения тяжести портопульмональной гипертензии рекомендуется использовать панель параметров, приведенных в табл. 1 [19].

Лечение портопульмональной гипертензии недостаточно разработано. Кислородотерапия назначается по потребности для поддержания сатурации артериальной крови более 92%. Диуретики используются для устранения перегрузки объемом, отеков и асцита [20]. Применения антикоагулянтных препаратов следует избегать при снижении функции печени и тромбоцитопении, а также у больных с риском кровотечений за счет варикозного расширения вен пищевода.

Благоприятного долгосрочного эффекта терапии антагонистами кальция при легочной гипертензии, обусловленной портопульмональной гипертензией, не отмечено [21, 22]. Бета-блокаторы, обычно назначаемые при портальной гипертензии и снижающие риск варикозных кровотечений, могут плохо переноситься в случаях ассоциированной легочной артериальной гипертензии из-за отрицательного инотропного влияния на миокард правого желудочка [17].

Антагонисты эндотелиновых рецепторов — приоритетные препараты в лечении легочной гипертензии у детей. У взрослых пациентов данный класс лекарственных средств назначается наиболее часто [23]. Бозентан — пероральный антагонист рецепторов эндотелина А и В, является одним из первых и наиболее изученных препаратов указанной группы. Бозентан представляется безопасным и хорошо переносимым

детьми; он наиболее часто применяется у детей с легочной гипертензией [24]. По результатам последних исследований, бозентан рекомендован в лечении легочной гипертензии II функционального класса у детей с 2 лет, что делает его одним из немногих разрешенных в педиатрии лекарственных средств и единственным используемым и в США, и в Европе [25]. Однако из-за потенциальной гепатотоксичности большинство экспертов не рекомендуют при портопульмональной гипертензии применять пероральные антагонисты эндотелиновых рецепторов. Несмотря на хорошие результаты применения в экспертных клинических центрах, соотношение риска и пользы у больных с патологией печени требует тщательного анализа на долговременной основе [1].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 оказывают вазодилатирующее и антипролиферативное действие, положительно влияют на гемодинамику, повышают толерантность к физической нагрузке при длительном использовании у пациентов с легочной артериальной гипертензией [26]. В настоящее время существуют три ингибитора фосфодиэстеразы-5 — силденафил, тадалафил и варденафил. Селективность к легочным сосудам выявлена у первых двух. Очень активно продолжаются исследования силденафила. Однако рекомендации по его дозированию достаточно противоречивы. С 2011 г. в Европе силденафил был одобрен для лечения легочной артериальной гипертензии у детей. Важным достоинством препарата является отсутствие гепатотоксичности. Применение силденафила повышает функциональные возможности больных, улучшая тест шестиминутной ходьбы, снижает легочное сосудистое сопротивление и среднее давление в легочной артерии. Рекомендации по ведению больных с легочной артериальной гипертензией, связанной с портальной гипертензией, приведены в табл. 2.

В качестве примера, иллюстрирующего портопульмональную гипертензию, представим следующий клинический случай.

Таблица 1. Оценка состояния тяжести портопульмональной гипертензии

Параметр	Норма	Степень тяжести		
		легкая	умеренная	тяжелая
Класс сердечной недостаточности*		I, II	II, III	III, IV
МРАР, мм рт. ст.	15–24	25–34	35–44	> 45
CI, л/мин ⁻¹ /м ²	2,5–4	> 2.5	> 2.5	<2,0
PVR, дин/с/см ⁻⁵	<240	240–500	500–800	> 800
RAP, мм рт. ст.	0–5	0–5	5–10	> 10
Прогноз		Благоприятный	Сомнительный	Плохой
Специфическая терапия		Нет	Под вопросом	Да
Обратимость после трансплантации печени		Да	Под вопросом	Нет

Примечание. * Согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA): МРАР — среднее давление в легочной артерии; CI — сердечный индекс; PVR — легочное сосудистое сопротивление; RAP — давление в правом предсердии.

Таблица 2. Рекомендации по ведению больных с легочной артериальной гипертензией, связанной с портальной гипертензией

Определение	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Эхокардиографический скрининг для выявления легочной гипертензии рекомендуется у больных с симптомами заболевания печени и/или у кандидатов на трансплантацию печени	I	B
Рекомендовано, чтобы пациенты, страдающие легочной артериальной гипертензией, связанной с портальной гипертензией, направлялись в специализированные центры по данной проблеме	I	C
У больных с легочной артериальной гипертензией, связанной с портальной гипертензией, следует рассматривать тот же алгоритм, что и при лечении больных с другими формами легочной гипертензии, принимая во внимание сопутствующие заболевания	I	C
Антикоагулянтная терапия не рекомендуется пациентам с легочной артериальной гипертензией, связанной с портальной гипертензией	III	C
Пересадка печени может рассматриваться у отдельных пациентов, хорошо отвечающих на терапию	IIb	C
Трансплантация печени противопоказана больным с тяжелой и неконтролируемой легочной артериальной гипертензией	III	C

Клиническое наблюдение

Больной А., 13 лет. Ребенок от второй беременности, протекавшей с гестозом (повышение артериального давления, отеки) во второй половине беременности. Роды вторые, в срок. Масса при рождении 2700 г, длина 49 см. На 5-е сутки после родов переведен в детское отделение с диагнозом: конъюгационная желтуха. Выписан домой через 5 дней в удовлетворительном состоянии. Катетеризация пупочной вены не проводилась. С двухлетнего возраста у ребенка наблюдались рецидивирующие боли в животе. Не обследован. С 7 лет регулярно наблюдался кардиологом, кардиохирургом с диагнозом: стеноз аорты легкой степени; функционально двустворчатый аортальный клапан.

В возрасте 8 лет 14.10.2010 г. госпитализирован в хирургическое отделение с жалобами на боли в животе, тошноту. Впервые проведены лабораторно-инструментальные исследования и выявлена тромбоцитопения 87 000/мл, по данным фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) отмечено варикозное расширение вен пищевода 3-й степени, желудка 2–3-й степени, гастродуоденопатия. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) гепатолиенальной системы обнаружено увеличение размеров печени до 126x58 мм (правая доля), перипортальный фиброз с единичными коллатеральями. Диаметр портальной вены сужен, печеночные вены дилатированы. Селезенка увеличена, селезеночная вена расширена. По данным рентгеновской компьютерной томографии выявлена спленомегалия, расширение и извитость вен портальной системы с признаками кавернозной трансформации воротной вены в области ворот печени.

Поставлен диагноз: портальная гипертензия, внепеченочная форма. Варикозное расширение вен пищевода 3-й степени. Варикоз сосудов желудка 2–3-й степени. Гастродуоденопатия гипертензивная.

Гиперспленизм. Запланировано оперативное лечение в плановом порядке, но 08.2011 г. (9 лет) доставлен санитарной авиацией с кровотечением из вен пищевода и желудка. Оперирован: наложение спленоренального и мезентерико-рентального сосудистого анастомоза «бок в бок». Динамически наблюдался хирургом. По результатам УЗИ, ФГДС отмечена положительная динамика.

В возрасте 12 лет (12.2014 г.) впервые обследован в отделении кардиоревматологии Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) с жалобами на однократный обморочный пароксизм на фоне физической нагрузки. Были проведены следующие исследования: холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковая доплерография сосудов шеи, рентген шейного отдела позвоночника. По результатам исследований поставлен диагноз: клапанный стеноз аорты легкой степени. Двустворчатый аортальный клапан. Вегетативная дисфункция периода пубертата по симпатикотоническому типу с цефалгиями, артериальной дистонией. Однократный обморочный пароксизм. Корригированная портальная гипертензия. Выписан в стабильном состоянии, назначена седативная терапия.

Через 1 год (11.2015 г.) поступил в кардиоревматологическое отделение ДРКБ по поводу повторных эпизодов синкопе на фоне физической нагрузки. На момент госпитализации состояние тяжелое по основному заболеванию. Кожные покровы бледные, чистые. Умеренная потливость. Перкуторно над легкими звук легочной. Аускультативно в легких дыхание проводится по всем полям, везикулярное, хрипов нет. Перкуторно границы сердца не расширены, тоны ритмичные, громкие, выраженный акцент II тона над легочной артерией. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется.

Таблица 3. Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии больного А.

Показатель	Дата обследования		
	22.10.2014 г.	16.12.2015 г.	01.03.2016 г.
Правое предсердие	Не увеличено	Увеличено	Увеличено
Диаметр правого желудочка, мм	14	35	20
Степень трехстворчатой регургитации	Физиологическая	I	Физиологическая
СДЛА, мм рт. ст.	23	117	45
Дополнительные особенности	Межжелудочковая перегородка пролабирует справа налево		

Примечание. СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

Данные лабораторного и инструментального исследований

Выявлена тромбоцитопения (40 000–62 000/мл); по данным биохимического анализа крови — повышение активности аспартатаминовой трансаминазы (АСТ) до 78,0 ЕД/л, повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции (общий билирубин 70,7 мкмоль/л, прямой билирубин 15 мкмоль/л); кровь на мозговой натрийуретический пептид (NT-pro-BNP): 143,8 пг/мл (норма).

ЭКГ: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 74 в минуту. Отклонение электрической оси сердца вправо. Блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки гипертрофии правого желудочка. Подъем ST-сегмента в отведениях V_3 – V_4 до 2,0 мм, в I, AVL, V_5 до 1,0 мм. Депрессия ST-сегмента в отведениях III до 1,0 мм.

УЗИ органов брюшной полости: увеличение правой доли печени до 135 мм. Диаметр портальной вены сужен до 2,8 мм. Выраженный перипортальный фиброз. Селезенка увеличена, размер 130x54 мм. Селезеночная вена расширена (в области хвоста поджелудочной железы диаметр 7,0 мм, в воротах селезенки диаметр 6,1 мм).

ФГДС: варикозное расширение вен пищевода 1-й степени. Гастрит, бульбит, умеренно выраженные.

Рентгеновская компьютерная томография: состояние после наложения спленоренального и мезентерико-рентального анастомозов, признаки кавернозной трансформации воротной вены. Неравномерная ширина просвета мезентерико-рентального анастомоза.

Велоэргометрия: толерантность к физической нагрузке низкая. Гипертонический тип гемодинамики. Нарушения ритма и проводимости не зарегистрировано.

Эхокардиография (выполнена на фоне предсинкопального состояния): выявлена значительная дилатация правых отделов сердца и высокая легочная гипертензия. Правый желудочек 35 мм, легочная артерия 38 мм, ветви до 20 мм. Давление в легочной артерии 117/36 мм рт.ст. Межжелудочковая перегородка пролабирует справа налево. Сохраняются признаки двустворчатого аортального клапана с легким стенозом и минимальной недостаточностью.

Гипертрофия миокарда правого и левого желудочков (масса миокарда 148 г).

Заключительный клинический диагноз: легочная артериальная гипертензия, связанная с внепеченочной портальной гипертензией. Недостаточность кровообращения I. Состояние после наложения спленоренального, мезентерико-рентального анастомоза (09.2011 г.). Вегетативная дисфункция периода пубертата с лабильной артериальной гипертензией. Клапанный стеноз аорты легкой степени. Функционально двустворчатый аортальный клапан. Гипертрофия миокарда правого и левого желудочков. Варикозное расширение вен пищевода 1-й степени. Фиброз печени.

Назначена терапия: силденафила цитрат (Ревацио) в дозе 30 мг в сутки. Через 3 мес (02.2016 г.) госпитализирован в плановом порядке для контрольного обследования без активных жалоб. Продолжает получать силденафила цитрат (Ревацио) 30 мг/сут. Переносимость препарата удовлетворительная.

На этом фоне отмечена положительная динамика: ребенок лучше переносит физическую нагрузку, синкопе и их эквивалентов не отмечено. Также отмечаются улучшения в лабораторных показателях: повышение уровня тромбоцитов до 129 000/мл; в биохимическом анализе крови нормализации уровня АСТ (24,0 ЕД/л), снижение уровня общего билирубина (24,8 мкмоль/л).

Эхокардиограмма: правые отделы сердца умеренно увеличены, систолическое давление в легочной артерии снизилось до 45 мм рт.ст. (до терапии 117 мм рт.ст.). Динамика эхокардиографических признаков легочной гипертензии пациента представлена в табл. 3.

Выводы

1. Внепеченочная портальная гипертензия — одна из причин развития таких осложнений, как легочная артериальная гипертензия, которая может развиваться даже у успешно оперированных больных.

2. Синкопальные состояния у пациентов с корригированной внепеченочной портальной гипертензией должны вызывать настороженность в отношении легочной гипертензии.

3. Портопульмональная гипертензия может носить кризовый характер и не всегда регистрироваться при эхокардиографии.

4. Эхокардиографический скрининг для выявления легочной гипертензии рекомендуется проводить

у больных с заболеваниями печени и/или у кандидатов на трансплантацию печени.

5. Применение силденафила при портопульмональной гипертензии улучшает качество и продолжительность жизни пациента.

(Конфликт интересов не представлен)

ЛИТЕРАТУРА

- Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2015; 46: 4: 903–975.
- Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. Eur Heart J 2009; 30: 20: 2493–2537.
- Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34 — D41.
- Руководство по легочной гипертензии у детей. Под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. М 2013; 416. 416 (Guidelines for pulmonary hypertension in children. L.A. Bokeriya, S.V. Gorbachevskij, M.A. Shkol'nikova (eds). Moscow 2013; 416. (in Russ))
- Krowka M.J., Miller D.P., Barst R.J. et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. Chest 2012; 141: 906–915.
- Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1023–1030.
- Herve P., Lebrec D., Brenot F. et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. Eur Respir J 1998; 11: 1153–1166.
- Hoeper M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. Lancet 2004; 363: 1461–1468.
- Colle I.O., Moreau R., Godinho E. et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. Hepatology 2003; 37: 401–409.
- Kochar R., Nevah R., Rubin M.I. et al. Pulmonary complications of cirrhosis. Curr Gastroenterol Rep 2011; 13: 34–39.
- Swanson K.L., Wiesner R.H., Nyberg S.L. et al. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. Am J Transplant 2008; 8: 2445–2453.
- Гурьянов В.А., Толмачев Г.Н. Первичная (идиопатическая) легочная гипертензия (синдром Арриллага — Аэрза) и беременность — интенсивная терапия и анестезия. Анестезиол и реаниматол 2014; 6: 56–58. (Gur'yanov V.A., Tolmachev G.N. Primary (idiopathic) pulmonary hypertension (Arrillaga — Aerza syndrome) and pregnancy — intensive care and anesthesia. Anesteziol reanimatol 2014; 6: 56–58. (in Russ))
- Roberts K.E., Fallon M.B., Krowka M.J. et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 835–842.
- Golbin J.M., Krowka M.J. Portopulmonary hypertension. Ann Thorac Med 2010; 5: 1: 5–9.
- Krowka M.J., Swanson K.L., Frantz R.P. et al. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. Hepatology 2006; 44: 1502–1510.
- Kawut S.M., Krowka M.J., Trotter J.F. et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. Hepatology 2008; 48: 196–203.
- Le Pavec J., Souza R., Herve P. et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 637–643.
- Halank M., Knudsen L., Seyfarth H.J. et al. Ambrisentan improves exercise capacity and symptoms in patients with portopulmonary hypertension. Z Gastroenterol 2011; 49: 1258–1262.
- Porres-Aguilar M., Zuckerman M.J., Figueroa-Casas J.B. et al. Portopulmonary hypertension: state of the art. Ann Hepatol 2008; 49: 1258–1262.
- Cohn J.N. Optimal diuretic therapy for heart failure. Am J Med 2001; 111: 7: 577.
- Galie N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (APIES) study 1 and 2. Circulation 2008; 117: 3010–3019.
- Galie N., Rubin U., Hoeper M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. Lancet 2008; 371: 2093–2100.
- Inohara T., Niwa K., Yao A. Survey of the current status and management of Eisenmenger syndrome: A Japanese nationwide survey. J Cardiol 2014; 63: 286–290.
- Beghetti M. Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Curr Vasc Pharmacol 2009; 7: 225–233.
- Beghetti M., Haworth S.G., Bonnet D. et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. Br J Clin Pharmacol 2009; 68: 948–955.
- Чазова И.Е., Черняская А.М., Мартынюк Т.В. и др. Актуальные вопросы хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: мнения экспертов. Кардиол вестн 2015; 1: 78–79. (Chazova I.E., Chernyaskaya A.M., Martynyuk T.V. et al. Topical issues of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: expert opinions. Kardiolog vestn 2015; 1: 78–79. (in Russ))

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22