

Д.Ю. Овсянников<sup>1,2</sup>, Д.Ю. Николаева<sup>1</sup>, М.Г. Кантемирова<sup>1,2</sup>, О.А. Коровина<sup>1,2</sup>,  
А.А. Глазырина<sup>2</sup>, Д.Ф. Быков<sup>2</sup>, П.А. Фролов<sup>1</sup>, М. Даниэл-Абу<sup>1</sup>,  
С.М. Семятов<sup>1</sup>, И.Е. Колтунов<sup>1,2</sup>

## ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов,  
<sup>2</sup>Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, РФ



Гепатопульмональный синдром (ГПС) – это синдром, характеризующийся артериальной гипоксемией вследствие артерио-венозного шунтирования в сосудах легких при различных заболеваниях печени. ГПС диагностируется у 9–20% больных детей с конечной стадией заболевания печени. Патогномоничными клиническими признаками ГПС являются нарастание одышки при вставании (платипноэ) и снижение оксигенации в положении стоя (ортодеоксия). На сегодняшний день основными методами лечения ГПС являются кислородотерапия и трансплантация печени. В статье на основании данных отечественной и зарубежной литературы и собственных наблюдений представлены современные сведения об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, истории изучения, клинической картине, клинической и лабораторно-инструментальной диагностике, терапии и прогнозе заболевания. На основании доступных публикаций и собственных наблюдений пациентов с ГПС проанализированы данные о демографических характеристиках, этиологии (по результатам биопсии печени), компьютерно-томографических находках, патофизиологии (сатурация крови кислородом при дыхании комнатным воздухом, коэффициент внутрилегочного шунта), терапии и исходах заболевания у 26 детей и подростков. Приведено клиническое наблюдение поздней диагностики ГПС у девочки 7 лет, скрывавшегося под диагнозом идиопатического легочного фиброза.

**Ключевые слова:** гепатопульмональный синдром, цирроз печени, поражение легких, дети, клиническое наблюдение.

**Цит.:** Д.Ю. Овсянников, Д.Ю. Николаева, М.Г. Кантемирова, О.А. Коровина, А.А. Глазырина, Д.Ф. Быков, П.А. Фролов, М. Даниэл-Абу, С.М. Семятов, И.Е. Колтунов. Гепатопульмональный синдром у детей: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Педиатрия*. 2017; 96 (6): 117–125.

D.Y. Ovsyannikov<sup>1,2</sup>, D.Y. Nikolaeva<sup>1</sup>, M.G. Kantemirova<sup>1,2</sup>, O.A. Korovina<sup>1,2</sup>,  
A.A. Glazyrina<sup>2</sup>, D.F. Bykov<sup>2</sup>, P.A. Frolov<sup>1</sup>, M. Daniel-Abu<sup>1</sup>, S.M. Semyatov<sup>1</sup>, I.E. Koltunov<sup>1,2</sup>

## HEPATOPULMONARY SYNDROME IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia; <sup>2</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a syndrome characterized by arterial hypoxemia due to arteriovenous shunting in lung vessels with various liver diseases. HPS is diagnosed in 9–20% of sick children with the final stage of liver disease. Pathognomonic clinical signs of HPS are dyspnea increase on standing (platypnea) and oxygenation decrease in the standing position (orthodeoxy).

### Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д.м.н., зав. каф.  
педиатрии РУДН  
Адрес: Россия, 117198, г. Москва,  
ул. Миклухо-Маклая, 8  
Тел.: (499) 236-11-52,  
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com  
Статья поступила 3.10.17,  
принята к печати 17.11.17.

### Contact Information:

Ovsyannikov Dmitry Yurievich – MD., head  
of Pediatrics Department, People's Friendship  
University of Russia  
Address: Russia, 117198, Moscow,  
Miklukho-Maklaya str., 8  
Tel.: (499) 236-11-52,  
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com  
Received on Oct. 3, 2017,  
submitted for publication on Nov. 17, 2017.

To date, main methods of HPS treatment are oxygen therapy and liver transplantation. The article presents modern information on epidemiology, etiology, pathogenesis, study history, clinical picture, clinical and laboratory-instrumental diagnostics, therapy and disease prognosis on the basis of domestic and foreign literature and unique observations. Based on available publications and own observations of patients with HPS authors analyze data on demographic characteristics, etiology (based on liver biopsy results), computed tomography results, pathophysiology (blood oxygen saturation with room air breathing, intrapulmonary shunt ratio), therapy and disease outcome in 26 children and adolescents. The article provides clinical observation of late HPS diagnostics in a 7 year old girl hiding under the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis.

**Keywords:** hepatopulmonary syndrome, liver cirrhosis, pulmonary disease, children, clinical observation.

**Quote:** D.Y. Ovsyannikov, D.Y. Nikolaeva, M.G. Kantemirova, O.A. Korovina, A.A. Glazyrina, D.F. Bykov, P.A. Frolov, M. Daniel-Abu, S.M. Semyatov, I.E. Koltunov. Hepatopulmonary syndrome in children: literature review and clinical observation. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 117–125.

Гепатопульмональный синдром (ГПС) представляет собой осложнение хронических заболеваний печени, таких как цирроз, портальная гипертензия и др., проявляющееся развитием дыхательной недостаточности (ДН), сопровождающейся стойкой артериальной гипоксемией, которая сохраняется даже при дополнительной кислородотерапии.

В литературе описаны лишь единичные клинические наблюдения ГПС у детей. Вместе с тем данный синдром наблюдается у 4–32% взрослых пациентов [1, 2] и у 9–20% детей с конечной стадией заболевания печени [3]. У 20% кандидатов на пересадку печени имеется ГПС [4]. Случаи ГПС в основном описаны у пациентов с тяжелой декомпенсированной конечной стадией заболевания печени, а именно у пациентов класса С по классификации Чайлда–Пью (Child–Pugh), предназначенной для определения тяжести циррозов печени (ЦП) и выживаемости пациента, хотя данный синдром также наблюдается у пациентов с циррозом класса А и у детей с циррозом класса В на основании оценки по данной шкале [5]. В соответствии с классификацией Чайлда–Пью тяжесть ЦП устанавливается по системе баллов, которые рассчитываются исходя из оцениваемых параметров (табл. 1). Всего установлено 3 класса тяжести ЦП в зависимости от количества баллов: класс А — 5–6 баллов; класс В — 7–9 баллов; класс С — 10–15 баллов.

Баллы выставляются в зависимости от значения каждого из параметров от 1 до 3, после чего суммируются.

Впервые взаимосвязь между заболеваниями печени и легких была отмечена М. Fluckiger в 1884 г. Он описал клиническое наблюдение пациентки с сочетанием ЦП, цианозом и изменением концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» [7].

В 1966 г. Р. Berthelot и соавт. документировали посредством вскрытий, сделанных у пациентов с предыдущими диагнозами ЦП, наличие дилатаций легочных прекапилляров, варьирующих от 15 до 150 мкм, и дилатацию сосудов плевры [8].

В 1977 г. Т. Kennedy и R. Knudson предложили термин «ГПС» или «печеночно-легочный синдром» и описали его как клиничко-патологическое состояние, включающее гипоксемию и дилатацию внутрилегочных сосудов, которые они расценивали как причину нарушения газообмена у больных с ЦП [9].

Наличие множественных внутрилегочных артериовенозных анастомозов у пациентов с ювенильным ЦП и цианозом было впервые описано R. Rydell и F. Hoffbauer в 1956 г. [10].

Как было показано недавно, развитие ГПС не зависит от выраженности патологии печени, т.е. ГПС может быть обнаружен у пациентов и с нетяжелыми заболеваниями печени [11].

Таблица 1

Классификация цирроза печени по Чайлда–Пью [6]

Оцениваемые параметры	Число баллов, в зависимости от значения параметра		
	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	отсутствует	мягкий, легко поддается лечению	напряженный, плохо контролируемый
Общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл)	<34 (<2)	34–50 (2–3)	>50 (>3)
Альбумин плазмы крови, г/л	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Печеночная энцефалопатия	отсутствует	степень I–II (легкая, терапевтически контролируемая)	степень III–IV (тяжелая, плохо контролируемая)
Протромбиновый индекс, % или Протромбиновое время, с или Международное нормализованное отношение (МНО)	>60 или 1–4 или <1,7	40–60 или 4–6 или 1,71–2,2	<40 или >6 или >2,2

В основе патогенеза ГПС лежат три механизма. Во-первых, при хроническом заболевании печени на фоне венозного застоя повышается давление в большом круге кровообращения, что приводит к образованию порто-кавальных и порто-пульмональных анастомозов. Этот процесс патогенетически действует в двух направлениях. С одной стороны, возникает легочная гипертензия и, как компенсаторный механизм, образуются артериовенозные шунты; с другой – при венозном застое в большом круге кровообращения возрастает проницаемость кишечной стенки, в кровь попадают бактерии и их эндотоксины. Происходит сброс токсических веществ в легочный кровоток, что приводит к повреждению эндотелия сосудов, выбросу медиаторов воспаления и вазоактивных веществ.

Во-вторых, дисбаланс между циркулирующими в кровотоке вазоконстрикторами и вазодилататорами вызывает дилатацию внутрилегочных сосудов [12, 13]. Основную роль в данном механизме играет активация синтеза оксида азота (NO), за счет экспрессии эндотелиновых рецепторов типа B1, которая ведет к угнетению легочной гипоксической вазоконстрикции и увеличению артериовенозного шунтирования в легких [14–17]. Помимо гиперпродукции NO причиной дилатации сосудов микроциркуляторного русла является гиперпродукция и других медиаторов. Так, фактор некроза опухолей  $\alpha$ , оксид углерода, интерлейкины 1, 6, 8 и др. секретируются макрофагами печени (клетками Купфера) в результате кишечной эндотоксемии, возникающей как следствие портальной гипертензии, которая вызывает нарушение перфузии кишечника и увеличение энтеральной транслокации грамотрицательных бактерий и их эндотоксинов [18, 19]. Гиперпродукция оксида углерода приводит к увеличению содержания карбоксигемоглобина в крови, не способного переносить кислород к тканям организма, усиливая гипоксию [15]. Обсуждается вклад в развитие дилатации легочных сосудов при ГПС вазоактивного интестинального пептида, субстанции P, предсердного натриуретического пептида [20].

В-третьих, вследствие сброса крови по порто-пульмональным анастомозам происходит ремоделирование сосудов легких. Образуются прямые артериовенозные шунты (рис. 1). Сброс крови справа налево приводит к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения [20].

Дилатация легочных сосудов на уровне прекапилляров и капилляров приводит к тому, что молекула кислорода не проникает в центр капиллярного русла и не оксигенирует гемоглобин [21]. Возникает диффузионно-перфузионный дисбаланс, который является уникальным механизмом гипоксемии, так как встречается только при ГПС. Суть данного механизма состоит в том, что при расширении легочных капилляров увеличивается дистанция транспорта кислорода от альвеолы до центра капилляра, где происходит основной поток эритроцитов, содержа-

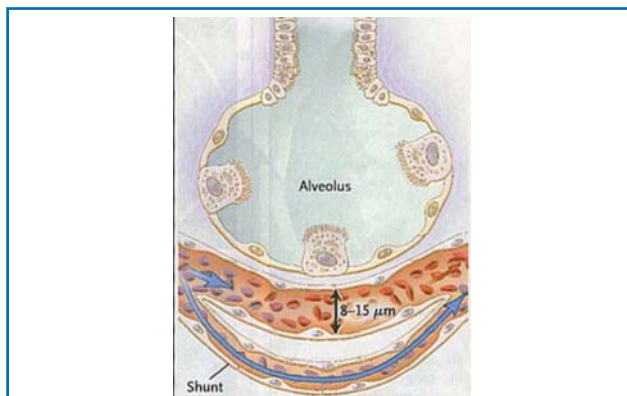


Рис. 1. Классический шунт [22].

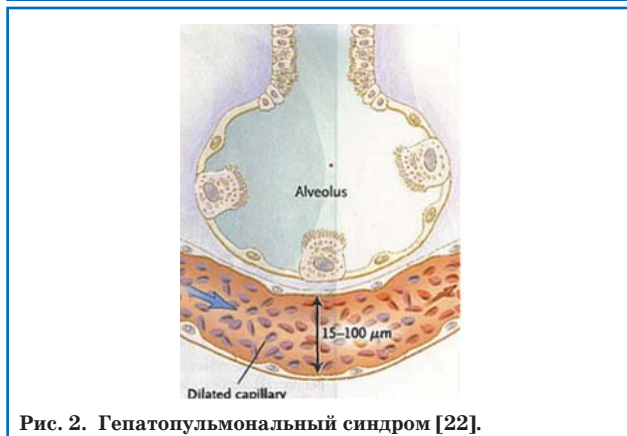


Рис. 2. Гепатопульмональный синдром [22].

щий гемоглобин, и таким образом неадекватная оксигенация гемоглобина приводит к развитию системной гипоксемии (рис. 2). Таким образом, в основе формирования ГПС лежат вазодилатация и образование артериовенозных шунтов в легочной ткани под действием специфических факторов.

В зависимости от локализации патологического процесса ГПС разделяют на два типа. 1-й тип ГПС формируется при диффузной дилатации прекапиллярного русла легких. При этом вдыхание увлажненного кислорода значительно улучшает процессы оксигенации крови. 2-й тип обусловлен наличием локально расширенных артериол, образованием единичных внутрилегочных артериовенозных шунтов. При этом типе отсутствует реакция на вдыхание кислорода. Степень тяжести ГПС определяется в зависимости от уровня оксигенации крови [20].

Обсуждается генетическая предрасположенность к ГПС. Отмечено, что ГПС чаще встречается у пациентов с полиморфизмом гена моноцитарного хемоаттрактантного белка 1-го типа (MCP-1) в позиции промотора – 2518G; реже у пациентов с аллелем 299Asp эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и носителей аллеля 298Asp eNOS [23]. Эти результаты позволяют предположить, что полиморфизм аллеля 298Asp eNOS может предотвратить развитие ГПС у пациентов с циррозом. Кроме того, аллель G может ассоциироваться с более высокой экспрессией MCP-1 при определенных заболеваниях, протекающих с воспалением. В других исследованиях было показано, что эффект аллеля G является, по-видимому, дозозависимым: клетки



у индивидуумов, гомозиготных по 2518G, продуцируют больше MCP-1, чем клетки гетерозигот G/A [24]. Более высокие уровни маркера воспаления MCP-1 при ГПС могут указывать на роль воспаления в развитии легочных шунтов. Полиморфизмы генов, участвующих в регуляции ангиогенеза, также были связаны с риском развития ГПС [25].

В одной из работ было показано, что ингибирование продукции NO с помощью препарата NG-LNAME (NG-nitro-L-arginine-methylester – NG-нитро-L-аргинин-метиловый эфир) у больных с ГПС приводит к временному улучшению толерантности к физическим нагрузкам и повышению  $PaO_2$ . В исследовании, включавшем 7 пациентов с циррозом и ГПС, однократное назначение метиленового синего – ингибитора влияния NO на растворимую гуанилатциклазу – привело к достоверному улучшению показателей газообмена и повышению легочного сосудистого сопротивления [26].

Характерная клиническая диагностическая триада ГПС включает в себя: 1) снижение парциального давления кислорода в артериальной крови  $PaO_2 < 70$  мм рт. ст. при отсутствии кардиореспираторных заболеваний; 2) расширение внутрилегочных кровеносных сосудов; 3) наличие печеночной патологии.

Диагностика ГПС трудна. В исследовании, проведенном в клинике Майо, у 82% из 22 пациентов с заболеванием печени наблюдался ГПС, период времени от появления респираторных жалоб до диагностики ГПС составил в среднем  $4,8 \pm 2,5$  года [27]. Специфическим признаком ГПС является снижение  $PaO_2$  минимум на 4 мм рт. ст. при изменении из положения сидя в положение стоя, что проявляется в виде уменьшения одышки в горизонтальном положении и усилении одышки в вертикальном положении (платипноэ). Данный признак отличает одышку при ГПС от других причин. Платипноэ сопровождается ортодеоксией, т.е. снижением артериальной оксигенации в вертикальном положении. Ортодеоксией принято считать уменьшение  $PaO_2$  на  $\geq 5\%$ , или на  $\geq 4$  мм рт. ст. при переходе пациента из горизонтального положения в вертикальное [20]. В остальном клиническая картина ГПС неспецифична. Отмечаются наличие симптомов, указывающих на хроническое заболевание печени (телеангиоэктазии, печеночные ладони, асцит, расширение вен пищевода и др.), признаки ДН (снижение оксигенации крови, при этом насыщение (сатурация) кислорода  $SatO_2$  часто ниже 70%, одышка в покое и при физической нагрузке, деформация пальцев по типу «барабанных палочек», ногтей по типу «часовых стекол», цианоз) [28]. R. Rodriguez-Roisin и соавт. отметили достоверную связь между выраженностью сосудистых телеангиоэктазий и дилатацией легочных сосудов, расценивая их как возможный кожный маркер дилатации легочных сосудов [29]. По данным другого исследования, паукообразная

ангиома неспецифична для диагностики ГПС [30]. Развитие симптома «барабанных палочек» и гипертрофической остеоартропатии при ЦП и осложняющем его ГПС связывают с выделением тромбоцитарного фактора роста из тромбоцитов, находящихся в составе сгустков, которые легко проходят через легочные артериовенозные шунты в периферическое сосудистое русло и закупоривают капилляры дистальных отделов конечностей [31]. Альтернативными причинами гипоксемии у больных ЦП могут быть ателектаз легкого, асцит, приводящий к высокому стоянию диафрагмы, плевральный трансудат, легочная гипертензия, что необходимо иметь в виду при проведении дифференциальной диагностики ГПС [20].

Газовый анализ крови является «золотым стандартом» оценки гипоксемии. В качестве диагностического критерия ГПС предложены значения  $PaO_2 < 70$  мм рт. ст. В качестве скрининга гипоксемии используется оценка альвеолярно-артериального градиента по кислороду (A-a  $PaO_2$ ) – разность между значениями  $PaO_2$  в альвеолярном газе и артериальной крови. Нормальная величина градиента A-a  $PaO_2$  составляет 10–15 мм рт. ст. [32].

Другая широко доступная методика скрининга гипоксии у пациентов с ГПС – пульсоксиметрия. При пороговом значении  $SatO_2 < 96\%$  пульсоксиметрия имела чувствительность и специфичность 88% для выявления пациентов с ГПС с  $PaO_2 < 60$  мм рт. ст. Значение  $SatO_2 < 94\%$  выявило всех пациентов с  $PaO_2 < 60$  мм рт. ст. со специфичностью 93% [33].

По мнению многих авторов, метод двухмерной эхокардиографии (ЭХОКГ) с контрастным усилением – наиболее чувствительный диагностический тест при ГПС. В качестве контраста при ЭХОКГ чаще всего используются микропузырьки воздуха, получаемые при взбалтывании физиологического раствора, их диаметр составляет около 15–20 микрон. В норме микропузырьки задерживаются и абсорбируются в микроциркуляторном русле легких. При наличии внутрилегочного шунта справа налево микропузырьки появляются в левых камерах сердца в течение трех сердечных циклов после их инфузии [34]. Чреспищеводная ЭХОКГ повышает качество изображения сердца, поэтому этот метод более чувствителен, чем трансторакальная ЭХОКГ для выявления внутрилегочной вазодилатации и может обнаружить ГПС, оставшийся незамеченным при проведении трансторакальной ЭХОКГ [35]. В случаях с ГПС увеличение левого желудочка и более высокая систолическая скорость на митральном клапане представляют собой удовлетворительные косвенные маркеры ГПС в дополнение к ЭХОКГ [36, 37].

Перфузионная сцинтиграфия легких с использованием макроагрегатов альбумина, меченного  $^{99m}Tc$  является одним из высокочувствительных методов диагностики ГПС. Она позволяет дать количественную оценку вели-

чины внутрилегочного шунта. Диаметр маркированных частиц составляет 20–50 мкм, и обычно они не могут проходить через легочные вены, которые имеют диаметр 8–15 мкм. Однако при наличии внутрилегочного шунта эти заметные частицы попадают в кровеносную систему и появляются в почках и мозге. Значимым и специфичным для ГПС является коэффициент внутрилегочного шунта более 6% [38].

Ангиопульмонография применяется только у больных с тяжелой гипоксемией и слабым ответом на ингаляцию кислорода для визуализации многочисленных артериовенозных шунтов с целью их последующей селективной эмболизации.

При рентгенографии грудной клетки у пациентов с ГПС могут обнаруживаться двусторонние ретикулярные изменения в базальных отделах [20].

Расширение внутрилегочных сосудов, как правило, также в базальных отделах легких может быть выявлено при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с высоким разрешением [20, 28].

В настоящее время не существует общепринятой схемы лечения ГПС. Отдаленные результаты наиболее благоприятны у пациентов после трансплантации печени. При невозможности провести такую операцию больным с ГПС 1-го типа можно наложить трансъюгулярный порто-системный шунт, а больным с ГПС 2-го типа возможно провести эмболизацию отдельных крупных шунтов [20, 28]. На этапе консервативной терапии для снижения давления в системе легочной артерии и уменьшения сопротивления сосудов малого круга кровообращения возможно применение ингибиторов NO в аэрозольной форме, пароксетина [28], неспецифического антагониста эндотелииновых ETA и ETB-рецепторов бозентана, простагландинов, силденафила [21], метиленового синего [30], микофенолата мофетила, сиролимуса [39]. Антибактериальная терапия у некоторых пациентов с ГПС приводит к улучшению оксигенации за счет предотвращения транслокации грамотрицательной кишечной микрофлоры [20].

Больным с ГПС в качестве основного лечебного мероприятия показана постоянная кислородотерапия. Несмотря на то, что кислородотерапия не приводит к полному устранению гипоксемии у пациентов с ГПС, описаны наблюдения выраженного клинического эффекта от данной терапии [20, 22].

Тяжесть предоперационной гипоксемии, заболевания печени и наличие сопутствующих заболеваний, по-видимому, являются факторами, повышающими послеоперационную летальность [2]. Интраоперационное  $PaO_2$  менее 50 мм рт. ст. в сочетании с фракцией шунтирования макроагрегированного альбумина более 20% служат факторами риска ранней послеоперационной смерти [40, 41].

От 85 до 100% пациентов, как взрослых, так и детей, имеют улучшение оксигенации крови

в течение 1 года после трансплантации печени [42, 43]. Однако течение посттрансплантационного периода может быть тяжелое, с длительной гипоксемией, необходимостью искусственной вентиляции легких и интенсивной терапии; медиана срока прекращения кислородной поддержки составила 130 суток (от 9 до 700 суток), а к 6-му месяцу наблюдения 75% больных в кислородотерапии не нуждались [44]. Полагают, что оксигенотерапия может быть прекращена, когда  $SatO_2$  превысит 88% в покое, при нагрузке и во сне [45].

В США UNOS (United Network of Organ Sharing – объединенная сеть обмена донорскими органами) позволяет пациентам с подтвержденным ГПС попасть в список ожидания для трансплантации печени. По этой причине пациенты с  $PaO_2 < 60$  мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом в сидячем положении должны получать увеличение баллов по шкале MELD (Model for End-Stage Liver Disease, модель для определения конечной стадии поражения печени), принятой для определения очередности трансплантации печени в связи с ограниченным количеством донорских органов, и в течение периода ожидания они должны получить увеличение на 2–3 пункта оценки MELD каждые 3 месяца [46].

На основании 11 доступных публикаций и собственных наблюдений 4 пациентов с ГПС мы проанализировали данные о демографических характеристиках, этиологии (по результатам биопсии печени), КТ-находках, патофизиологии ( $SatO_2$  при дыхании комнатным воздухом, коэффициент внутрилегочного шунта), терапии и исходах заболевания у 26 детей и подростков. Полученные данные отображены в табл. 2.

Изучив данные о 26 детях с ГПС, полученные из доступных исследований, и на основании собственных наблюдений, представленных в табл. 2, можно сделать ряд выводов:

1. ГПС чаще (в 58% наблюдений) встречается у подростков, что, возможно, связано с трудностью постановки диагноза и длительным диагностическим поиском, а также со временем необходимым для развития ЦП у детей.

2. У девочек данное заболевание встречается несколько чаще, чем у мальчиков, в соотношении 1,4:1,0 соответственно.

3. Патология печени у детей, приводящая к ГПС, весьма различна. Любое заболевание или синдром, поражающие печень, в т.ч. нетяжелые, может привести к развитию ГПС у детей и явиться диагностическим критерием, при наличии других указаний на ГПС.

4. На КТ легких в 54% случаев нет никаких изменений, при этом только в 15% случаев наблюдается дилатация легочных сосудов.

5. Заболевание сопровождается гипоксемией различной степени тяжести у всех детей с ГПС. Однако в лечении только у 38% детей была указана оксигенотерапия, что может быть связано с недостаточным количеством данных, либо ее не назначением.

## Характеристика пациентов детского возраста с ГПС [39, 47–56, собственные наблюдения]

Характеристика		Количество детей (n=26)	
		абс.	%
Возраст	0–28 суток	0	0
	29 суток–1 год	2	8
	1–3 года	2	8
	4–6 лет	2	8
	7–11 лет	5	19
	12–17 лет	15	58
Пол	женский	15	58
	мужской	11	42
Биопсия печени	гепатит	3	12
	фиброз	6	23
	цирроз	6	23
	атрезия желчных протоков	5	19
	муковисцидоз	2	8
	синдром Бадда–Киари	1	4
	нет данных	3	12
КТ легких	норма	14	54
	бронхоэктазы*	2	8
	высокое расположение купола диафрагмы	1	4
	дилатация легочных сосудов	4	15
	нет данных	5	19
SatO <sub>2</sub> при дыхании комнатным воздухом	90–95%	5	19
	75–89%	14	54
	<75%	7	27
Коэффициент внутрилегочного шунта	>6–19%	3	12
	>20%	10	38
	нет данных	13	50
Терапия	кислородотерапия	10	38
	медикаментозная	3	12
	трансплантация печени	11	42
	эмболизация артериовенозной фистулы	4	15
	нет данных	5	19
Исход	ожидание трансплантации печени**	6	23
	улучшение после медикаментозного лечения	1	4
	улучшение после трансплантации печени	7	27
	улучшение после эмболизации	3	12
	летальный после трансплантации печени	2	8
	летальный после эмболизации	1	4
	нет данных	6	23

\*У больных муковисцидозом; \*\*на момент публикации.

6. Более  $1/3$  (38%) детей имели коэффициент внутрилегочного шунтирования  $>20\%$ , что рассценивают как фактор риска ранней послеоперационной смерти [40, 41].

7. 6 (23%) детей на момент публикации находились в списке ожидания трансплантации печени; 9 (34%) детям данная операция была проведена, показав наибольшую эффективность, по сравнению с другими методами лечения. 4 пациентам была проведена эмболизация артериовенозной фистулы, после чего у 3 пациентов отмечено улучшение, один – скончался. У одного пациента с ГПС отмечалось улучшение состояния при проведении медикаментозной терапии миклофенолатом мофетила [39].

Ниже приводим собственное наблюдение ребенка с ЦП и поздно диагностированным ГПС.

Девочка Н., 7 лет, поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) МДГКБ с жало-

бами на утомляемость, одышку, отеки нижних конечностей, геморрагическую сыпь на коже. Из анамнеза известно, что ребенок от III беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в I половине, хронической фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии тяжелой степени в III триместре. Роды II, самостоятельные, преждевременные на 32-й неделе. При рождении вес 1300 г, рост 40 см, оценка по шкале Апгар 3/5 баллов. Состояние при рождении крайне тяжелое за счет ДН, обусловленной респираторным дистресс-синдромом новорожденных, церебральной ишемии. До 1 месяца жизни находилась на выхаживании, в 28 суток жизни была независима от кислорода, что позволило исключить диагноз бронхолегочной дисплазии. Наблюдалась неврологом с диагнозом: «последствия тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии, прогрессирующая гидроцефалия, задержка психомоторного развития». В возрасте 6,5 лет девочка с учета невролога снята. Перенесенные

заболевания: ОРВИ 1–2 раза в год, хронический ринит, субатрофический фарингит. Наследственность не отягощена.

С 2013 г., с 5-летнего возраста, у девочки, со слов матери, после приема биологически активных добавок, назначенных неврологом, появились быстрая утомляемость, слабость, одышка при физической нагрузке, сопровождающаяся цианозом носогубного треугольника. В клиническом анализе крови отмечалось повышение уровня гемоглобина до 184 г/л, по данным ЭХОКГ – пропорциональное увеличение размеров сердца. При обследовании в июле 2014 г. были выявлены спленомегалия, вторичная тромбоцитопения (в результате гиперспленизма), миокардиодистрофия. Рентгенография органов грудной клетки без патологии. Весной 2015 г. в связи с нарастанием одышки девочка была госпитализирована с диагнозом: «дилатационная кардиомиодистрофия II степени». При обследовании по данным КТ брюшной полости признаки умеренной гепатоспленомегалии. В июне 2015 г. находилась на стационарном лечении по месту жительства (Казахстан) с диагнозом: «идиопатический фиброзирующий альвеолит (болезнь Хаммена–Рича)». При обследовании по описанию КТ органов грудной клетки определялись двусторонние множественные затемнения во всех долях легких по типу «сотового легкого» (при повторном исследовании не были выявлены, как будет указано ниже), усиление легочных сосудов с обеих сторон. Также были диагностированы ЦП, портальная гипертензия. Во время госпитализации и на протяжении всего наблюдения до поступления в МГДКБ хрипы в легких не выслушивались. В течение 2 месяцев получала терапию преднизолоном перорально, на этом фоне выросла одышка, появились отеки ног.

В связи с сохраняющимися симптомами, появлением геморрагической сыпи на коже девочка 20.10.15 была госпитализирована в ОРИТ МДГКБ. При поступлении состояние тяжелое, обусловленное дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью. При осмотре кожа иктеричная, сухая, цианоз губ, пальцев кистей, стоп. Деформация пальцев на руках, ногах по типу «барабанных палочек», ногтей по типу «часовых стекол». Выражен венозный рисунок на передней брюшной стенке. Геморрагическая сыпь по всей поверхности кожи. Общая пастозность тканей. Сердечные тоны глухие, ритмичные, ЧСС 120 в мин. SatO<sub>2</sub> снижена до 30%. Границы сердца расширены в обе стороны. Одышка смешанного характера с участием вспомогательной мускулатуры. Перкуторно над легкими притупление в нижних отделах, больше справа. При аускультации дыхание жесткое, в нижних отделах ослаблено, хрипов нет. Живот вздут, печень +4 см, селезенка +5 см из-под края реберной дуги, края их плотные. Стул, диурез в норме (рис. 3).

При обследовании в клиническом анализе крови – снижение уровня тромбоцитов до 54 тыс/мкл, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз до 14,6 тыс/мкл; в биохимическом анализе крови гипопропротеинемия до 55 г/л, гипоальбуминемия до 24 г/л, повышение мочевины до 10,2 ммоль/л, АЛТ до 99 Ед/мл, АСТ до 65 Ед/мл, незначительная гипергликемия до 5,7 ммоль/л; в коагулограмме снижение протромбино-



Рис. 3. Внешний вид больной Н. (описание в тексте).

вого индекса до 63%, увеличение протромбинового времени до 14,8 с.

На рентгенограмме органов грудной клетки обращало на себя внимание обогащение легочного рисунка, на фоне которого прослеживаются мелкие участки затемнения с тенденцией к слиянию, признаки левостороннего гидроторакса.

При УЗИ грудной и брюшной полостей выявлены эхо-признаки перикардального выпота, двустороннего гидроторакса, диффузные изменения печени, гепатоспленомегалия.

ЭКГ: синусовая тахикардия. ЧСС 142–136 в мин, нормальное положение электрической оси сердца, перегрузка правого предсердия и левого желудочка.

ЭХОКГ: резко выраженная дилатация левого желудочка (КДР 53 мм при норме 31–40 мм). Выраженное снижение систолической функции левого желудочка (фракция выброса до 49% при норме более 60%). Умеренная митральная (до 2+ при норме до 1+) и трикуспидальная (до 2+ при норме 1+) регургитация. Умеренное повышение расчетного систолического давления в легочной артерии (до 45 мм рт. ст. при норме до 30 мм рт. ст.). Открытое овальное окно до 5 мм с лево-правым сбросом. Дополнительная трабекула левого желудочка.

При проведении УЗИ плевральных и брюшной полостей обнаружено значительное количество жидкости в плевральной полости слева (сепарация листков плевры до 47 мм), содержимое анэхогенное, с включением объемных образований вблизи синуса. Визуально определяется наличие свободной жидкости в брюшной полости.

Проведена пункция плевральной полости слева, получено 270 мл трансудата. Начата инфузионная, антибактериальная, дегидратационная, антикоагулянтная, кардиотоническая терапия, оксигенотерапия. На фоне лечения состояние ребенка оставалось тяжелым за счет выраженной гипоксемии и явлений портальной гипертензии, однако постепенно отмечалась положительная динамика: снижение выраженности одышки, повышение SatO<sub>2</sub> до 50% без кислородной поддержки, уменьшение тахикардии, геморрагического синдрома, сокращение размеров печени и селезенки, по данным ЭХОКГ снижение расчетного давления в легочной артерии и повышение фракции выброса левого желудочка. Динамика состояния ребенка в сочетании с морфометрическими показателями ЭХОКГ позволила исключить первичное заболевание миокарда и заподозрить вторичный генез забо-



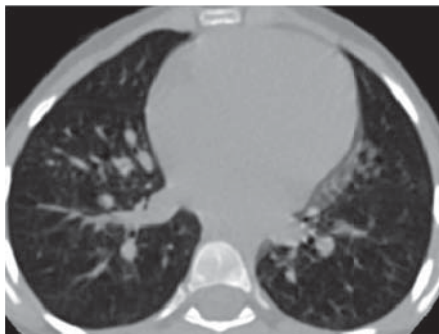


Рис. 4. КТ органов грудной клетки больной Н. (описание в тексте).

левания, в частности ГПС. Девочка была переведена в отделение кардиоревматологии и пульмонологии, где был проведен тест измерения SatO<sub>2</sub>, которая составила в положении лежа 56%, стоя – 52%.

Была проведена КТ органов грудной клетки: очаговых, инфильтративных образований в паренхиме легких не обнаружено. Отмечены, как и при предыдущем исследовании, выполненном в 2015 г., дилатация легочных артерий, усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, преимущественно задних и базальных отделов обоих легких (рис. 4).

Таким образом, на основании сочетания клинико-лабораторных признаков заболевания печени и гипоксемии, данных измерения SatO<sub>2</sub> (уменьшение показателя в положении стоя), КТ органов грудной клетки (дилатация сосудов легких), ЭХОКГ (повышение расчетного давления в легочной артерии до 45 мм рт. ст., признаки диастолической перегрузки левого желудочка, в динамике с уменьшением), был установлен диагноз: «Цирроз печени. Гепатопульмональный синдром. Легочная гипертензия. НК ПА».

На фоне проведенной терапии (антибиотики, антагонисты альдостерона, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, сердечные гликозиды) состояние девочки улучшилось: одышка

уменьшилась, SatO<sub>2</sub> без кислородной поддержки увеличилась до 60%, отечный и геморрагический синдромы купированы. Девочка выписана на амбулаторное долечивание под наблюдение пульмонолога, кардиолога, гастроэнтеролога. Рекомендовано продолжить прием антагонистов альдостерона, ингибиторов АПФ, диуретиков, непрерывная кислородотерапия.

Данное наблюдение ГПС у девочки младшего школьного возраста иллюстрирует трудности диагностики заболевания, от момента появления респираторных жалоб до установления диагноза прошло более 2 лет, в это время у девочки гипоксемия и респираторные жалобы ошибочно расценивались как проявления интерстициального заболевания легких – идиопатического фиброзирующего альвеолита (идиопатического легочного фиброза), возможность развития которого у детей в настоящее время оспаривается [57].

Таким образом, ГПС — нередкое осложнение различных заболеваний печени с серьезным прогнозом. Выявление гипоксемии у пациента с заболеванием печени требует исключения ГПС. Патогномоничными признаками ГПС являются нарастание одышки при вставании (платипноэ) и снижение оксигенации в положении стоя (ортодеоксия). Основными терапевтическими мероприятиями при ГПС являются кислородотерапия и трансплантация печени. После трансплантации печени внутрилегочное шунтирование, особенно диффузная прекапиллярная вазодилатация уменьшается [58]. Показано, что у детей внутрилегочное шунтирование подвергается обратному развитию в течение нескольких недель после операции [59].

**Источники финансирования:** работа выполнена в рамках темы НИР № 031215-0-000 «Изучение клинико-патогенетических аспектов приобретенных заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей» Медицинского факультета РУДН.

## Литература

1. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, Müller C. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002; 51: 853–859.
2. Varghese J, Ilias-basha H, Dhanasekaran R, Singh S, Venkataraman J. Hepatopulmonary syndrome – past to present. *Ann. Hepatol.* 2007; 6: 135–142.
3. Noli K, Solomon M, Golding F, Charron M, Ling SC. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in children. *Pediatrics*. 2008; 121: e522–e527.
4. Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *J. Hepatol.* 2006; 45: 617–625.
5. Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28: 213–219.
6. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Danson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit. J. Surg.* 1973; 60 (8): 646–648.
7. Fluckiger M. Vorkommen von trommelschlägelförmigen finger-endphalangen ohne chronische veränderungen an der lungen oder am herzen. *Wien Med. Wschr.* 1884; 34: 1457.
8. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver – lung spider nevi. *N. Engl. J. Med.* 1966; 274: 291–298.
9. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest*. 1977; 72: 305–309.
10. Rydell R, Hoffbauer FW. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am. J. Med.* 1956; 21: 450–460.
11. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (10): 2586–2594.
12. Шульпекова Ю.О., Соколина И.А. Гепатопульмональный синдром: патологическая физиология, клиническое течение, диагностика и лечение. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2006; 4: 16–21.
13. Fallon MB. Pulmonary vascular complications of liver disease. Pathophysiologic basis for the therapy of liver disease. *Postgraduate Course AASLD*, 2007: 216–224.
14. Rolla G, Heffler E, Bommarito L, Bergia R, Ferrero N. Exhaled nitric oxide as a marker of diseases. *Recenti. Prog. Med.* 2005; 96: 634–640.
15. Гарбузенко Д.В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени. *Пульмонология* 2006; 1: 103–107.
16. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA, Zerbib E, Dulmet E, Moreau R, Dinh-Xuan AT, Simonneau G, Hervé P. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 879–885.
17. Carter EP, Hartsfield CL, Miyazono M, Jakkula M, Morris KG, McMurtry IF. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002; 283: L346–L353.
18. Zhang HY, Han DW, Wang XG, Zhao YC, Zhou X,



- Zhao HZ. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 567–572.
19. Zhang HY, Han DW, Zhao ZF, Liu MS, Wu YJ, Chen XM, Ji C. Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: a new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 3500–3507.
20. Авдеев С.Н. Гепатопульмональный синдром. *Consilium Medicum.* 2016; 3: 30–35.
21. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 861–880.
22. Kinane TB, Westra SJ. Case 31-2004: A Four-Year-Old Boy with Hypoxemia. *The New England Journal of Medicine.* 2004; 351: 1667–1675.
23. Tumgor G, Berdeli A, Arikan C, Levent E, Aydogdu S. MCP-1, eNOS, tPA and PAI-1 gene polymorphism and correlation of genotypes and phenotypes in hepatopulmonary syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53: 1345–1351.
24. Rovin BH, Yoshiura T, Tan L. Cytokine-induced production of monocyte chemoattractant protein-1 by cultured human mesangial cells. *J. Immunol.* 1992; 148: 2148–2153.
25. Roberts KE, Kawut SM, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Shah V, Peter I, Tighiouart H, Mitra N, Handorf E, Knowles JA, Zacks S, Fallon MB. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2010; 139: 130–139.
26. Brussino L, Bucca C, Morello M, Scappaticci E, Mauro M, Rolla G. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N (G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet.* 2003; 362: 43–44.
27. Krowka M, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest.* 1993; 104: 515–521.
28. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2008; 18 (1):
29. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AG, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1085–1092.
30. Lima BL, Franca AV, Pazin-Filho A, Araujo W.M, Martinez JA, Maciel BC, Simões MV, Terra-Filho J, Martinelli AL. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 42–48.
31. Dickinson CJ. The aetiology of clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Eur. J. Clin. Invest.* 1993; 23: 330–335.
32. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122 (7): 521–529.
33. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 749–754.
34. Shub C, Tajik AJ, Seward JB, Dines DE. Detecting intrapulmonary right-to-left shunt with contrast echocardiography. Observations in a patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin. Proc.* 1976; 51: 81–84.
35. Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, Garcia-Rull S, de Luis DA. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transthoracic echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44: 1243–1248.
36. Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV, Eisenberg H. An intravenous radionuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels. Limitation of conventional techniques. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114: 59–65.
37. Pouriki S, Alexopoulou A, Chrysochoou C, Raftopoulos L, Papatheodoridis G, Stefanadis C, Pectasides D. Left ventricle enlargement and increased systolic velocity in the mitral valve are indirect markers of the hepatopulmonary syndrome. *Liver Int.* 2011; 31: 1388–1394.
38. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. The use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology.* 1998; 114: 305–310.
39. Silva HM, Reis G, Guede M, Cleto E, Vizcaino J, Kelly D, Andrew R. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). *Journal of Hepatology.* 2013; 58: 630–633.
40. Nayyar D, Man HS, Granton J, Gupta S. Defining and characterizing severe hypoxemia after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* 2014; 20 (2): 182–190.
41. 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 (1): 192–197.
42. Tumgor G, Arikan C, Yuksekkaya HA, Cakir M, Levent E, Yagci RV, Kilic M, Aydogdu S. Childhood cirrhosis, hepatopulmonary syndrome and liver transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2008; 12: 353–357.
43. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology.* 1990; 11: 138–142.
44. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: what are we learning from interventional radiology, liver transplantation and other disorders? *Gastroenterology.* 1995; 109: 1009.
45. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, Sitbon O, Sokol RJ. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portalpulmonary Hypertension. *Transplantation.* 2016; 100 (7): 1440–1452.
46. Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG, Krowka MJ. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* 2006; 12: S105–S107.
47. Erge D, Selimoğlu MA, Karakurt C, Karabiber H, Elkiran, F, Koroğlu R. Report of seven children with hepatopulmonary syndrome. *Turk. J. Gastroenterol.* 2014; 25: 724–729.
48. Amigoa SR, Mart'in de Vicentea C, Aribayos JB, Lo'peze JO, Comasdy JG, Galdo'a AM. Síndrome hepatopulmonar en nin'os: evaluacio'n y tratamiento. *An. Pediatr. (Barc.)* 2009; 71 (3): 224–229.
49. Celmeli F, Kocabas A, Isik IA, Parlak M, Kisand K, Ceylaner S, Turkhahraman D. Unexplained cyanosis caused by hepatopulmonary syndrome in a girl with APCCED syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2017; 30 (3): 365–369.
50. Sood V, Rajesh S, Lal BB, Raat D, Alam S. Severe Hepatopulmonary Syndrome in an Adolescent Patient with Non-Cirrhotic Portal Fibrosis. *Aeg case reports journal.* 2016.
51. Oded Breuer, Eyal Shteyer, Michael Wilschanski, Zeev Perles, Malena Cohen-Cyberknoh, Eitan Kerem, Dadid Shoseyov. Hepatopulmonary Syndrome in Patients with Cystic Fibrosis and Liver Disease. *Chest.* 2016; 35–38.
52. Park TJ, Ahn KS, Kim YH, Kim H, Park UJ, Kim HT, Cho WH, Woo-Hyun Park, Kang KJ. Improved severe hepatopulmonary syndrome after liver transplantation in an adolescent with end-stage liver disease secondary to biliary atresia. *Clinical and Molecular Hepatology.* 2014; 20: 76–80.
53. Wahab AA, Al-Mansoori M, El-Hawli M, Kini V. Unexplained cyanosis revealing hepatopulmonary syndrome in a child with asymptomatic congenital hepatic fibrosis: a case report. *Journal Medical Case Reports.* 2013; 7: 120.
54. Lee HW, Kyung-Suk Suh, Kim J, Shin WY, Nam-Joon Yi, Jae HJ, Chung JW, Oh SW, Kang KW, Lee KU. Pulmonary Artery Embolotherapy in a Patient with Type I Hepatopulmonary Syndrome after Liver Transplantation. *Korean J. Radiol.* 2010; 11 (4): 485–489.
55. Paç FA, Çağdaş DN, Akdoğan M, Zengin Nİ, Şaşmaz N. Hepatopulmonary syndrome associated with Budd-Chiari syndrome. *Anadolu. Kardiyol. Derg.* 2010; 6 (1): 286–288.
56. Малиновская Ю.О., Джинер Д., Остроумов Е.Н., Мойсюк Я.Г. Трансплантация печени при гепатопульмональном синдроме: обзор литературы и клинический случай. *Трансплантология.* 2017; 9 (1): 23–34.
57. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети – не маленькие взрослые. *Педиатрия.* 2015; 94 (4): 171–176.
58. Stoller JK, Moodie D, Schiavone WA, Vogt D, Broughan T, Winkelmann E, Rehm PK, Carey WD. Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology.* 1990; 11 (1): 54–58.
59. Laberge JM, Brandt ML, Lebecque P, Moulin D, Veykemens F, Paradis K, Pelletier L, Lacroix J, Blanchard H, de Ville de Goyet J. Reversal of cirrhosis-related pulmonary shunting in two children by orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1992; 53 (5): 1135–1138.