

Артериовенозные аномалии сосудов легких

Ю.М. Белозеров, Л.И. Агапитов

Pulmonary arteriovenous malformations

Yu.M. Belozеров, L.I. Agapitov

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Представлены современные данные об артериовенозных аномалиях легких. Приведены сведения о распространенности и этиологии заболевания. Описана патоморфологическая картина данной патологии. Представлены клинические проявления артериовенозных аномалий легких и диагностические методы обследования пациентов. Показаны современные подходы к лечению больных с легочной артериовенозной мальформацией.

Ключевые слова: дети, артериовенозные аномалии легких, клиника, диагностика, патоморфология, лечение.

An update on pulmonary arteriovenous malformations is presented. Information on the prevalence and etiology of the disease is given. The pathomorphological picture of this pathology is described. The clinical manifestations of pulmonary arteriovenous malformations and diagnostic studies are outlined. The current approaches to treating patients with pulmonary arteriovenous malformations are shown.

Key words: children, pulmonary arteriovenous malformations, clinical picture, diagnosis, pathomorphology, treatment.

Артериовенозные аномалии легочных сосудов проявляются сообщением между легочными артериями и легочными венами и в большинстве случаев имеют врожденный генез. Впервые этот порок развития был описан в 1897 г. Т. Churton как множественные аневризмы легочной артерии, обнаруженные при морфологическом исследовании [1]. Артериовенозные аномалии сосудов легких обозначают различными терминами: легочные артериовенозные фистулы, артериовенозные аневризмы легких, гемангиомы легких, кавернозные ангиомы легких, легочные телеангиэктазии [2, 3].

Аномальные коммуникации между кровеносными сосудами легких могут обнаруживаться при различных приобретенных состояниях. Правовлевым шунт между легочными артериями и венами выявляется при циррозе печени (гепатопульмональный синдром), митральном стенозе, травме, актиномикозе, синдроме Фанкони, метастатической карциноме щитовидной железы [4, 5]. Анастомозы между бронхиальными и легочными артериями с левоправым шунтированием могут развиваться при хронических бронхолегочных заболеваниях, например при бронхоэктазах [6]. Основной причиной артериовенозных аномалий легких у детей является наследственная геморрагическая телеангиэктазия [7, 8].

© Ю.М. Белозеров, Л.И. Агапитов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 3:39–46

Адрес для корреспонденции: Белозеров Юрий Михайлович — д.м.н., проф., гл.н.сотр. отдела патологии сердечно-сосудистой системы МНИИ педиатрии и детской хирургии

Агапитов Леонид Игоревич — к.м.н., ст.н.сотр. того же отдела
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Частота

Легочные артериовенозные аномалии представляют редкую клиническую патологию. По данным аутопсии, они обнаруживаются в 3 из 15 000 проведенных вскрытий [2]. В небольших клиниках в среднем наблюдают одного пациента в год.

Артериовенозные аномалии легких встречаются с одинаковой частотой у мальчиков и девочек, однако в периоде новорожденности данная патология чаще наблюдается у мальчиков [9]. Около 10% случаев заболевания выявляется у новорожденных и детей. Примерно 70% артериовенозных аномалий легких ассоциированы с наследственной геморрагической телеангиэктазией (см. таблицу). С другой стороны, 15–35% больных с наследственной геморрагической телеангиэктазией имеют артериовенозные аномалии легких [10].

Этиология и патогенез

Этиология легочных артериовенозных аномалий остается неизвестной. Современными молекулярно-генетическими исследованиями определены, по крайней мере, три хромосомных локуса, ответственных за возникновение артериовенозных мальформаций [18, 19]. Установлено, что генетической основой болезни во многих случаях является аномалия эндоглина эндотелиальных клеток — основного белка, связывающего трансформирующий фактор роста — TGF- β (наследственная геморрагическая телеангиэктазия 1-го типа) [18–21]. Выявлено не менее 16 мутаций в гене ENG, который кодирует эндоглин эндотелиальных клеток и картирован на хромосоме 9q34.1 [20].

Таблица. Симптомы и признаки артериовенозных аномалий легочных сосудов, по данным разных авторов (в %)

Симптомы и признаки	J. Moyer и соавт. [11] (n=21)	H. Sluiter-Eringa и соавт. [12] (n=27)	D. Dines и соавт. [13] (n=63)	D. Dines и соавт. [14] (n=38)	R. White и соавт. [15] (n=76)	J. Jackson и соавт. [16] (n=16)	J. Puskas и соавт. [17] (n=21)
Носовое кровотечение	71	56	—	32	79	—	29
Одышка	62	40	32	47	71	63	67
Кровохарканье	—	13	10	—	13	—	5
Телеангиэктазы	67	79	—	34	—	—	48
Сосудистые шумы в легких	—	67	59	29	—	25	29
Утолщение концевых фаланг	81	54	13	—	—	69	33
Цианоз	76	25	16	—	—	69	29
НГТ	—	78	60	47	88	63	57

Примечание. n — число наблюдавшихся больных; — нет данных; НГТ — наследственная геморрагическая телеангиэктазия.

В другом локусе — 12q — определен ген активина рецептороподобной киназы 1 (ALK-1) эндотелиальных клеток, мутации которого ведут к наследственной геморрагической телеангиэктазии 2-го типа [22, 23]. В настоящее время изучается ассоциация мутации в гене ALK-1 и сочетанного развития легочной гипертензии и наследственной геморрагической телеангиэктазии [24, 25]. Третий локус (ген рецептора TGF- β II) определен на хромосоме 3p22 [20].

В ряде исследований установлена корреляция фенотипических проявлений наследственной геморрагической телеангиэктазии с генетическими данными [18, 26—29]. Так, J. Berg и соавт. показали высокую частоту легочных артериовенозных мальформаций при наследственной геморрагической телеангиэктазии (29,2%), связанной с мутациями гена эндоглина [28]. Аналогичные данные приводят С. Shovlin и соавт., подтверждающие высокую частоту артериовенозных легочных мальформаций (41%) при наличии мутаций в гене эндоглина [27].

Патология указанных генов приводит к различным сосудистым феноменам: нарушению ангиогенеза, индукции митогенеза эндотелиальных клеток, нарушению взаимодействия клеток, матрикса и внешних факторов, предрасполагающих к сосудистому повреждению [23]. К. McAllister и соавт. считают, что аномальный эндоглин повреждает эндотелиальные клетки, нарушает ремоделирование сосудов и способствует развитию артериовенозных мальформаций [20].

Некоторые исследователи полагают, что артериовенозные мальформации обусловлены нарушением формирования терминальных артериальных петель, что приводит к их дилатации и истончению стенок капиллярных мешочков [30]. Другие авторы высказывают мнение, что артериовенозные аномалии в легких возникают из-за нарушенной сепарации сосудистых перегородок, которые разделяют артериальные и венозные плексусы, и в норме анастомозируют во внутриутробном периоде [31]. Возможно, что множественные мелкие артериовенозные коммуникации возникают в ре-

зультате нарушения развития капилляров в фетальном периоде [31]. М. Hales полагает, что мешотчатые артериовенозные аномалии формируются путем прогрессивной дилатации мелких плексусов [32]. Из-за возникновения большого мешотчатого сплетения мелкие сплетения претерпевают обратное развитие, поскольку в них исчезает основной поток крови. В последующем тонкие стенки основного извитого сплетения (мешка) могут разрываться, что приводит к образованию единой мешотчатой артериовенозной фистулы.

Патоморфология

Примерно 63—70% легочных артериовенозных фистул обнаруживаются в нижних долях легких [2, 33]. В крупном исследовании, основанном на патоморфологических данных 350 пациентов с артериовенозными фистулами, показано, что в 75% случаев было выявлено одностороннее поражение, 36% больных имели множественные мальформации сосудов, из них у половины было двустороннее поражение [33]. В 81% случаев артериовенозные фистулы протекали с вовлечением плевры, в 19% — находились полностью субплеврально. Размер артериовенозных аномалий колебался от 1 до 5 см в диаметре, но в ряде случаев достигал 10 см. Описаны артериовенозные аномалии, имеющие вид «головы медузы». Микроскопические артериовенозные аномалии обозначают как телеангиэктазы. От 7 до 10% больных имеют диффузные микроскопические аномалии в комбинации с большими, видимыми рентгенологически артериовенозными мальформациями легких [14, 15]. М. Hales сообщил о случае заболевания, когда было обнаружено несколько сотен плексиформных образований размером от 1 до 10 мм в диаметре, распространенных диффузно по всему легкому [32].

В 80—90% случаев артериовенозные аномалии классифицируют как простые — когда одна питающая сегментарная артерия соединяется с одной дренирующей веной [15, 34, 35]. Комплексными называют аномалии, когда имеются две или несколько питающих артерий или дренирующих вен [34]. Небольшие

телеангиэктазы в большинстве случаев относятся к комплексному типу [32]. Легочные артериовенозные аномалии в 95% случаев исходят из ветвей легочной артерии и значительно реже из системных артерий [13]. Известны случаи, когда артериовенозные аномалии легких формировались из легочного и системного кровоснабжения [36]. Дренирование артериовенозного свища происходит обычно в левое предсердие, однако может наблюдаться аномальное дренирование в нижнюю полую или безымянную вену [2, 31].

Легочные артериовенозные аномалии с точки зрения патологической анатомии имеют следующие отличительные характеристики: 1) сосудистые каналы тонкостенные (типа папирусной бумаги) и выстланы тонким слоем эндотелия; 2) строма, состоящая из соединительной ткани, не связана с окружающей легочной тканью; 3) стенка артериовенозного образования уплотнена фибротической тканью и эластическими волокнами [2].

Выделяют три типичных варианта легочных артериовенозных аномалий:

- 1) большой единый сосудистый мешок;
- 2) плексиформные массы с дилатированными каналами;
- 3) дилатированные и часто извитые непосредственные коммуникации между артерией и веной [22, 31, 33]. Редко могут наблюдаться тромбоз и кальцификация артериовенозной аномалии [2].

Клинические проявления

Следует отметить, что ранее описанная в литературе классическая триада симптомов легочных артериовенозных аномалий в виде одышки, цианоза и утолщения концевых фаланг наблюдается только в 10% случаев [17]. Симптомы заболевания могут значительно варьировать. У ряда больных клинические признаки могут полностью отсутствовать. В тяжелых случаях болезнь проявляется выраженным цианозом, застойной сердечной недостаточностью и даже острой дыхательной недостаточностью [9, 37]. Основные клинические проявления легочных артериовенозных аномалий, по данным разных авторов, приведены в табл. 1.

Клинические проявления зависят от размера артериовенозной аномалии [13]. Обычно единичные образования менее 2 см в диаметре не сопровождаются какой-либо симптоматикой [13, 38]. Наиболее часто симптомы болезни отмечаются при множественных диффузных мальформациях [14].

Самым характерным признаком легочных артериовенозных аномалий служит одышка. Одышка наиболее типична для больных с большими и множественными артериовенозными фистулами и почти у всех больных сочетается с утолщением концевых фаланг пальцев [39]. Ряд клиницистов отметили характерное проявление, когда одышка незначительна, а цианоз и утолщение концевых фаланг пальцев до-

статочно выражены [40]. У некоторых больных имеет место платипноэ (улучшение дыхания при наклоне вперед) [41]. Полагают, что этот феномен связан с уменьшением кровотока через артериовенозные шунты. Платипноэ может также наблюдаться при гепатопульмональном синдроме, эмболии легочной артерии и после удаления части легкого [42].

Кровохарканье наблюдается довольно часто, но является не симптомом заболевания, а его осложнением [12, 13, 38]. Даже обильное кровохарканье редко заканчивается фатально [43].

Артериовенозные аномалии при наследственной геморрагической телеангиэктазии могут проявляться носовыми кровотечениями, возникающими при незначительной травме слизистых носа. Важно отметить, что носовые кровотечения могут появляться значительно раньше, чем телеангиэктазии. Также могут наблюдаться кровотечения из телеангиэктазов кожи и желудочно-кишечного тракта. Обычно внелегочные кровотечения сопровождаются анемией [28].

Могут наблюдаться такие симптомы, как боли в грудной клетке, кашель, мигренозная головная боль, звон в ушах, головокружение, диплопия, расстройство речи, синкопе. Многие из этих симптомов связаны с гипоксемией, полицитемией и цереброваскулярными нарушениями.

При аускультации примерно у половины больных с артериовенозными аномалиями над легкими выслушивается шум или гул в области локализации образования. Шум лучше слышен во время вдоха [13], интенсивность его меняется в зависимости от положения тела больного. Так, при расположении аномалии в нижней правой доле легкого шум хорошо слышен при положении больного лежа на правом боку.

Инструментальная диагностика

Легочные функциональные тесты у пациентов с артериовенозными аномалиями обычно не изменены. Минутная вентиляция легких в покое, по данным спирометрии, умеренно увеличена [44, 45].

У большинства больных определяется гипоксемия: парциальное напряжение кислорода в крови (p_aO_2) < 80 мм рт.ст. или насыщение крови кислородом (SO_2) < 97–98% [13, 14].

Рентгенография грудной клетки

Классическим проявлением артериовенозной аномалии легких на рентгенограмме грудной клетки является однородное образование овальной формы 1–5 см в диаметре, обычно видимое в нижних долях легких (рис. 1) [46]. Такие образования обнаруживаются у 98% больных [12–14]. У пациентов с множественными артериовенозными аномалиями, как правило, определяется от 2 до 8 образований, но может быть и значительно больше [10, 33]. На рис. 2 представлена рентгенограмма грудной клетки больного с мно-

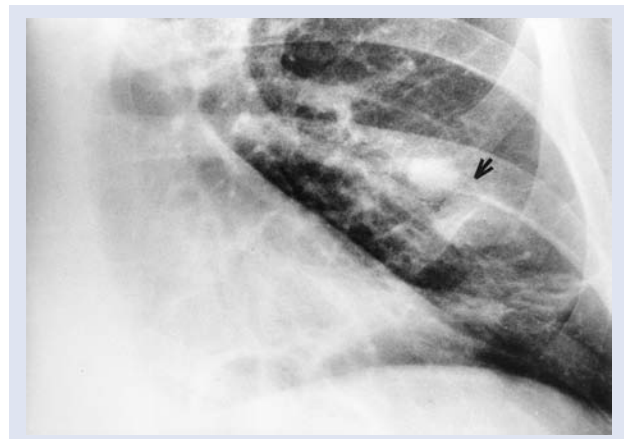


Рис. 1. Рентгенограмма нижней доли левого легкого пациента с легочной артериовенозной аномалией.

Видно округлое двудольчатое образование однородной плотности (указано стрелкой).



Рис. 2. Рентгенограмма множественных артериовенозных аномалий в нижних и средних отделах обоих легких пациента с тяжелой одышкой и гипоксемией.

жественными артериовенозными мальформациями — 22 очага, 20 из которых в последующем были подвергнуты эмболизации [46]. У пациентов с микрососудистыми телеангиэктазами рентгенограмма легких обычно не изменена или может определяться усиленный сосудистый рисунок [47].

На томограмме можно визуализировать питающую артерию, которая составляет 4—7 мм в диаметре и редко достигает 20 мм. Данная артерия отходит радиально из области корня аорты. В ряде случаев видна дренирующая вена позади левого предсердия [13, 14].

Легочная гемодинамика

У больных с легочными артериовенозными аномалиями давление в малом круге кровообращения обычно нормальное [11—14, 45, 48]. Однако следует учитывать, что наследственная геморрагическая телеангиэктазия может являться причиной развития легочной гипертензии [49]. Артериальная легочная гипертензия при данной патологии нередко выявляется в раннем детском возрасте [50]. При наследственной геморрагической телеангиэктазии легочная гипертензия клинически и гистологически идентична идиопатической легочной гипертензии. В сообщении J. Gossage, посвященном легочным сосудистым аномалиям, 8 из 84 пациентов имели легочную артериальную гипертензию. Среднее давление в легочной артерии у них составляло от 36 до 50 мм рт.ст., а легочная сосудистая резистентность колебалась от 730 до 1160 $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ (при норме 60—150 $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$) [46].

Генез легочной гипертензии у пациентов с сосудистыми аномалиями легких остается невыясненным и, вероятно, связан с хронической гипоксемией. При наследственной геморрагической телеангиэктазии развитие легочной гипертензии связано с мутацией в гене ALK-1.

Легочная гипертензия может также возникать у больных с артериовенозными аномалиями после резекции или эмболизации большого артериовенозного свища [45, 51—53].

Осложнения

Ниже перечислены различные осложнения, которые могут наблюдаться у пациентов с артериовенозными аномалиями легких:

- судороги;
- мигренозная головная боль;
- транзиторные нарушения мозгового кровообращения;
- цереброваскулярные инсульты;
- абсцесс мозга;
- гипоксемия;
- гемоторакс;
- легочное кровотечение;
- легочная гипертензия;
- застойная сердечная недостаточность;
- полицитемия;
- анемия;
- инфекционный эндокардит.

Наиболее частым (30%) осложнением артериовенозных мальформаций является поражение центральной нервной системы. По данным R. White и соавт., поражение нервной системы проявляется инсультами (18%), транзиторными ишемическими атаками (37%), абсцессом мозга (9%), мигренозной головной болью (43%) и судорогами (8%) [15]. Основной причиной цереброваскулярных осложнений является парадоксальная эмболия через артериовенозный шунт

[10, 12—14, 17]. Тромбы также могут возникать *in situ*, чему способствует полицитемия. Инфекционная эмболия с развитием мозгового абсцесса возникает при наличии воспаления в артериовенозной фистуле. Отмечено, что парадоксальная эмболия наблюдается, если диаметр питающей артерии превышает 3 мм [35].

К достаточно редким, но потенциально опасным осложнениям относят гемоторакс и легочное кровотечение. Гемоторакс развивается из-за разрыва субплевральной артериовенозной аномалии, в то время как легочное кровотечение происходит при разрыве артериовенозной аневризмы в просвет бронха или разрыве эндобронхиального телеангиэктаза.

Полицитемия и анемия наблюдаются в 25 и 17% случаев соответственно [11—14].

Измерение фракции шунта

Фракция шунта — величина сердечного выброса, которая шунтируется справа налево и в норме не превышает 5%. Измерение фракции шунта проводится по специальной методике, с определением p_aO_2 и SpO_2 через 15—20 мин после вдыхания 100% кислорода [40]. Фракция шунта значительно увеличена у пациентов с легочными артериовенозными мальформациями и колеблется от 9,5 до 42%, в среднем составляя 20% [12, 16, 45, 54].

Контрастная эхокардиография

Контрастная эхокардиография является высокочувствительным методом в диагностике внутрилегочных шунтов и по информативности превышает метод определения фракции шунта. Исследование проводится с помощью двухмерной эхокардиографии. При визуализации правого и левого предсердия в проекции четырех камер в периферическую вену в качестве контрастного вещества вводят струйно 5—10 мл физиологического раствора. В норме контраст быстро поступает в правое предсердие и при отсутствии внутрисердечных шунтов исчезает. Если имеет место внутрисердечный шунт, контраст визуализируется за один сердечный цикл в левых отделах сердца и вновь в правом предсердии. При наличии артериовенозных шунтов в легких введенный контраст появляется в левом предсердии примерно через 3—8 сердечных циклов (время, необходимое для того, чтобы контраст прошел через легочные сосуды) [47, 55—57].

Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия

Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия легких является вспомогательным методом диагностики артериовенозных мальформаций. Введенный контраст (обычно ^{99m}Tc) позволяет визуализировать капиллярное ложе легких. Однако, если шунт большой и имеет дилатированные капилляры, то в нем не происходит накопления контрастного материала. Последний накапливается в других органах, таких как мозг или почки.

Компьютерная томография

Компьютерная томография является высокочувствительным методом диагностики артериовенозных мальформаций, поскольку позволяет оценить ангиоархитектонику сосудов. По информативности метод сравним с ангиопульмонографией. Поскольку метод неинвазивный, его рекомендуют использовать для выявления легочных сосудистых аномалий у детей, а также как скринирующий метод диагностики при наследственной геморрагической телеангиэктазии [58, 59].

Магнитно-резонансная томография

Информативность метода, основанного на магнитном резонансе, до конца не изучена. По мнению большинства исследователей, метод является информативным для обнаружения крупных аномалий, но малочувствителен при диагностике мелких артериовенозных поражений [60—62].

Ангиография легких

Несмотря на внедрение высокоинформативных технологий в клиническую практику, ангиография легких остается золотым стандартом в диагностике легочных артериовенозных аномалий. Этот метод особенно необходим в случаях, когда предполагается возможность эмболотерапии сосудистой аномалии [34, 35]. На рис. 3 приведен характерный пример ангиографической диагностики артериовенозной аномалии, ранее заподозренной при рентгенографии грудной клетки (см. рис. 1).

Алгоритм диагностики артериовенозных аномалий легких

Артериовенозная мальформация легких должна быть заподозрена при наличии следующих признаков:

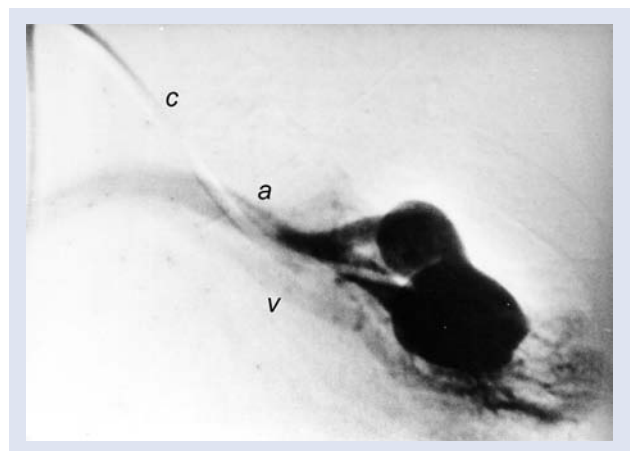


Рис. 3. Ангиограмма легких при артериовенозном свище. Катетер (с) введен в питающую артерию (а), которая разделяется на две ветви, впадающие в два мешковидных образования двудольчатой артериовенозной аномалии. Вена (v) исходит снизу от питающей артерии.

- 1) один или несколько узелков при рентгенологическом обследовании;
- 2) слизистокожные телеангиэктазы;
- 3) необъяснимые причины возникновения одышки, кровохарканья, гипоксемии, полициемии, утолщения концевых фаланг, цианоза, эмболии мозговых сосудов, абсцесса мозга.

На рис. 4 приведен простой алгоритм выявления больных с легочными сосудистыми аномалиями. Данный алгоритм предложен J. Gossage и представлен в нашей модификации. При обнаружении подозрительных изменений на рентгенограмме грудной клетки у пациентов с перечисленными выше жалобами мы считаем возможным проведение контрастной эхокардиографии без оценки фракции шунта. Это обусловлено тем, что в детском возрасте определение фракции шунта ме-

нее информативно, чем у взрослых пациентов. С другой стороны, контрастная эхокардиография позволяет исключить или подтвердить наличие внутрисердечных шунтов, которые значительно чаще наблюдаются у детей и не диагностируются клинически. При положительных результатах контрастной эхокардиографии показано проведение селективной ангиографии легких. По мнению J. Gossage, контрастная эхокардиография является наилучшим доступным и высокочувствительным скрининговым тестом в диагностике легочных артериовенозных мальформаций [63].

Лечение

Важно отметить, что легочные сосудистые аномалии прогрессируют с возрастом и при естественном течении порока прогноз заболевания обычно неблагоприятен.

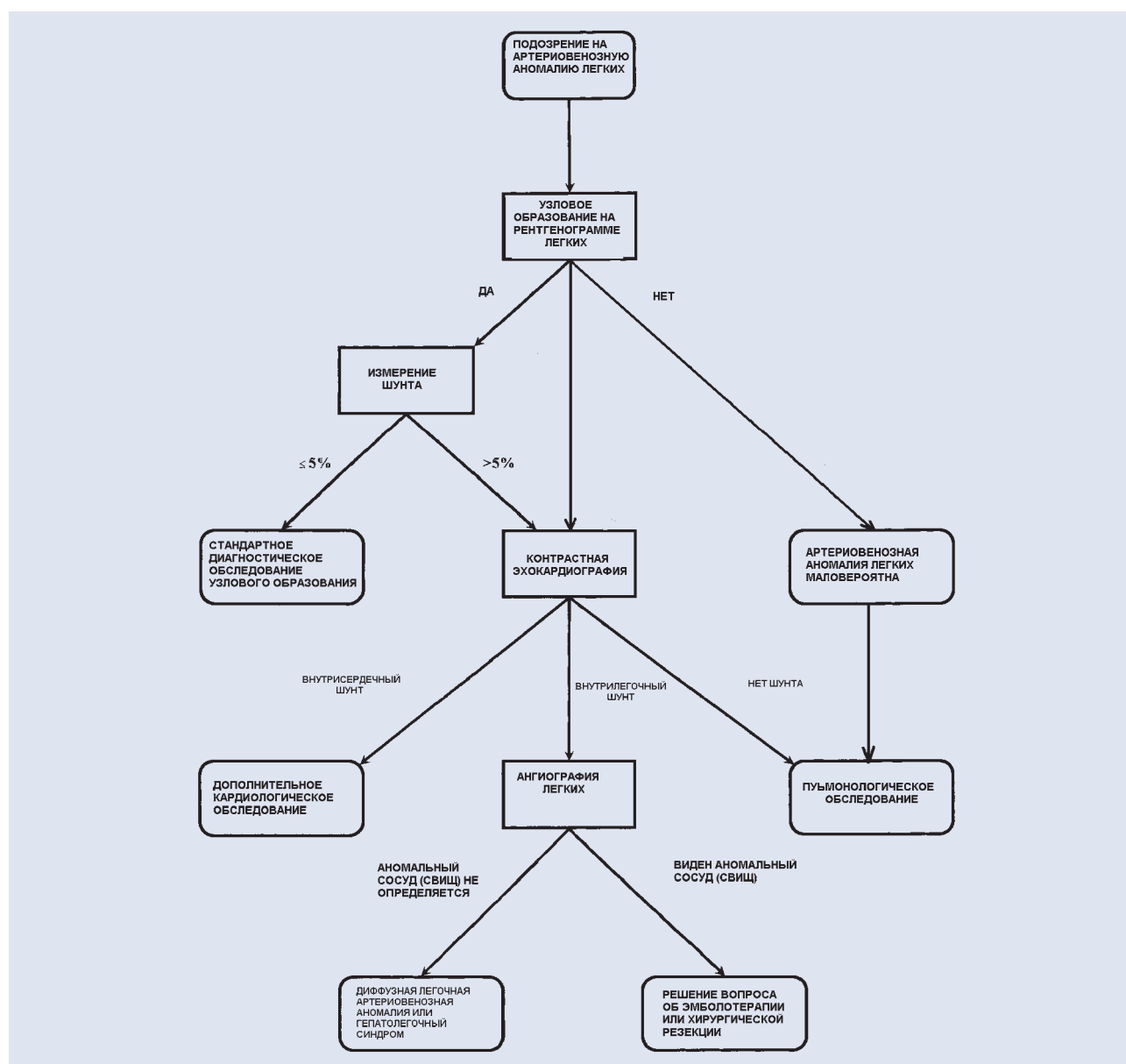


Рис. 4. Алгоритм диагностики легочных артериовенозных аномалий.

гоприятный, особенно при сочетании с наследственной геморрагической телеангиэктазией [10, 13].

Основным методом лечения является хирургическая резекция сосудистой аномалии или ее эмболизация [64]. Оптимальным считается тромбоемболизация питающего сосуда артериовенозной аномалии. Эмболотерапия сопровождается значительно меньшей частотой осложнений. В качестве эмболизирующего материала используют различного типа спирали, Ivalon (поливинил), съемные баллончики. При больших артериовенозных свищах (более 7–10 мм) применяют комбинацию окклюдирующих материа-

лов (спираль+баллон) [35]. Осложнения от эмболотерапии наблюдаются редко, в основном они связаны с парадоксальной эмболией при технически трудно-выполнимой окклюзии сосуда.

Всем больным с артериовенозными мальформациями легких показана антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита.

Таким образом, артериовенозные мальформации сосудов легких представляют важную проблему педиатрии. Своевременное выявление и коррекция аномалии позволяют предотвратить грозные осложнения заболевания, снизить инвалидизацию и смертность пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Churton T. Multiple aneurysms of the pulmonary artery // Br. Med. J. 1897. Vol. 1. P. 1223–1225.
2. Bhatia V., Kachru R., Sapra R. et al. Diffuse unilateral pulmonary arteriovenous fistulae—a rare anomaly // Heart J. 2006. Vol. 58. P. 65–67.
3. Kim S.J., Bae E.J., Lee J.Y. et al. Inclusion of hepatic venous drainage in patients with pulmonary arteriovenous fistulas // Ann. Thorac. Surg. 2009. Vol. 87, № 2. P. 548–553.
4. Lange P.A., Stoller J.K. The hepatopulmonary syndrome // Ann. Intern. Med. 1995. Vol. 122. P. 521–529.
5. Taxman R.M., Halloran M.J., Parker B.M. Multiple pulmonary arteriovenous malformations in association with Fanconi's syndrome // Chest. 1973. Vol. 64. P. 118–120.
6. Liebow A.A., Hales M.R., Lindskog G.E. Enlargement of the bronchial arteries and their anastomoses with the pulmonary arteries in bronchiectasis // Am. J. Pathol. 1949. Vol. 25. P. 211–231.
7. Guttmacher A.E., Marchuk D.A., White R.I. Hereditary hemorrhagic telangiectasia // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. P. 918–924.
8. Faugnan M.E., Granton J.T., Young L.H. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 33, № 5. P. 1186–1194.
9. Allen S.W., Whitfield J.M., Clarke D.R. et al. Pulmonary arteriovenous malformation in the newborn: a familial case // Pediatr. Cardiol. 1993. Vol. 14. P. 58–61.
10. Vase P.M., Arendrup H. Pulmonary arteriovenous fistulas in hereditary hemorrhagic telangiectasia // Acta Med. Scand. 1985. Vol. 218. P. 105–109.
11. Moyer J.H., Glantz G., Brest A.N. Pulmonary arteriovenous fistulas: physiologic and clinical considerations // Am. J. Med. 1962. Vol. 32. P. 417–435.
12. Sluiter-Eringa H., Orie N.G., Sluiter H.J. Pulmonary arteriovenous fistula: diagnosis and prognosis in noncompliant patients // Am. Rev. Respir. Dis. 1969. Vol. 100. P. 177–188.
13. Dines D.E., Arms R.A., Bernatz P.E. et al. Pulmonary arteriovenous fistulas // Mayo Clin. Proc. 1974. Vol. 49. P. 460–465.
14. Dines D.E., Seward J.B., Bernatz P.E. Pulmonary arteriovenous fistula // Mayo Clin. Proc. 1983. Vol. 58. P. 176–181.
15. White R.I., Lunch-Nyhan A., Terry P. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy // Radiology. 1988. Vol. 169. P. 663–669.
16. Jackson J.E., Whyte M.K., Allison D.J. et al. Coil embolization of pulmonary arteriovenous malformations // Cor. Vasa. 1990. Vol. 32. P. 191–196.
17. Puskas J.D., Allen M.S., Moncure A.C. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: therapeutic options // Ann. Thorac. Surg. 1993. Vol. 56. P. 253–258.
18. McAllister K.A., Lennon F., Bowles-Biesecker B. et al. Genetic heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: possible correlation with clinical phenotype // J. Med. Genet. 1994. Vol. 31. P. 927–932.
19. Shovlin C.L., Hughes J.M., Tuddenham E.G., et al. A gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3 // Nat. Genet. 1994. Vol. 6. P. 205–209.
20. McAllister K.A., Grogg K.M., Johnson D.W. et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1 // Nat. Genet. 1994. Vol. 8. P. 345–351.
21. McAllister K.A., Baldwin M.A., Thukkani A.K. et al. Six novel mutations in the endoglin gene in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 suggest a dominant-negative effect of receptor function // Hum. Mol. Genet. 1995. Vol. 4. P. 1983–1985.
22. Johnson D.W., Berg J.N., Baldwin M.A. et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2 // Nat. Genet. 1996. Vol. 13. P. 189–195.
23. Berg J.N., Gallione C.J., Stenzel T.T. et al. The activin receptor-like kinase 1 gene: genomic structure and mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2 // Am. J. Hum. Genet. 1997. Vol. 61. P. 60–67.
24. Smoot L.B., Obler D., McElhinney D. et al. Clinical Features of Pulmonary Arterial Hypertension in Young People with an ALK1 Mutation and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia // Arch. Dis. Child. 2009. Vol. 94, № 7. P. 506–511.
25. Chaouat A., Coulet F., Favre C. et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension // Thorax. 2004. Vol. 59. P. 446–448.
26. Heutink P., Haitjema T., Breedveld G. J. et al. Linkage of hereditary haemorrhagic telangiectasia to chromosome 9q34 and evidence for locus heterogeneity // J. Med. Genet. 1994. Vol. 31. P. 933–936.
27. Shovlin C.L., Hughes J., Scot M.B. et al. Characterization of endoglin and identification of novel mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia // Am. J. Hum. Genet. 1997. Vol. 61. P. 68–79.
28. Berg J.N., Guttmacher A.E., Marchuk D.A. et al. Clinical heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: are pulmonary arteriovenous malformations more common in families linked to endoglin? // J. Med. Genet. 1996. Vol. 33. P. 256–257.
29. Vincent P., Plauchu H., Hazan J. et al. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q // Hum. Mol. Genet. 1995. Vol. 4. P. 945–949.
30. Stork W.J. Pulmonary arteriovenous fistulas // A.J.R. 1955. Vol. 74. P. 441–454.
31. Anabtawi I.N., Ellison R.G., Ellison L.T. Pulmonary arteriovenous aneurysms and fistulas: anatomical variations, embryology, and classification // Ann. Thorac. Surg. 1965. Vol. 1. P. 277–285.

32. Hales M.R. Multiple small arteriovenous fistulae of the lungs // *Am. J. Pathol.* 1956. Vol. 32. P. 927–943.
33. Boshier L.H., Blake D.A., Byrd B.R. An analysis of the pathologic anatomy of pulmonary arteriovenous aneurysms with particular reference to the applicability of local excision // *Surgery.* 1959. Vol. 45. P. 91–104.
34. White R.I., Mitchell S.E., Barth K.H. *et al.* Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: an important consideration before embolotherapy // *A.J.R.* 1983. Vol. 140. P. 681–686.
35. White R.I., Pollak J.S., Wirth J.A. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis and transcatheter embolotherapy // *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 1996. Vol. 7. P. 787–804.
36. Isoda S., Suzuki A., Kajiura H. *et al.* Pulmonary arteriovenous malformation with systemic supply // *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1992. Vol. 40. P. 1304–1308.
37. Sharifah A.I., Jasvinder K., Rus A.A. *et al.* Pulmonary arteriovenous malformation: a rare cause of cyanosis in a child // *Singapore Med. J.* 2009. Vol. 50. P. 127–129.
38. Hodgson C.H., Burchell H.B., Good C.A. *et al.* Hereditary hemorrhagic telangiectasis and pulmonary arteriovenous fistula // *N. Engl. J. Med.* 1959. Vol. 261. P. 625–636.
39. Stringer C.J., Stanley A.L., Bates R.C. *et al.* Pulmonary arteriovenous fistulas // *Am. J. Surg.* 1955. Vol. 89. P. 1054–1080.
40. Chilvers E.R., Whyte M.K., Jackson J.E. *et al.* Effect of percutaneous transcatheter embolization on pulmonary function, right-to-left shunt and arterial oxygenation in patients with pulmonary arteriovenous malformations // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990. Vol. 142. P. 420–425.
41. Robin E.D., Laman D., Horn B.R. *et al.* Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts // *N. Engl. J. Med.* 1976. Vol. 294. P. 941–943.
42. Seward J.B., Hayes D.L., Smith H.C. *et al.* Platypnea-orthodeoxia: clinical profile, diagnostic workup, management, and report of seven cases // *Mayo Clin. Proc.* 1984. Vol. 59. P. 221–231.
43. Hoffman W.S., Weinberg P.M., Ring E. *et al.* Massive hemoptysis secondary to pulmonary arteriovenous fistula: treatment by a catheterization procedure // *Chest.* 1980. Vol. 77. P. 697–700.
44. Dutton J.A., Jackson J.E., Hughes J.M. *et al.* Pulmonary arteriovenous malformations: results of treatment with coil embolization in 53 patients // *A.J.R.* 1995. Vol. 165. P. 1119–1125.
45. Pennington D.W., Gold W.M., Gordon R.L. *et al.* Treatment of pulmonary arteriovenous malformations by therapeutic embolization: rest and exercise physiology in eight patients // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. Vol. 145. P. 1047–1051.
46. Gossage J.R., Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations: a state of the art review // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1998. Vol. 158. P. 643–661.
47. Shub C., Tajik A.J., Seward J.B. *et al.* Detecting intrapulmonary right-to-left shunt with contrast echocardiography: observations in a patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas // *Mayo Clin. Proc.* 1976. Vol. 51. P. 81–84.
48. Whyte M.K., Hughes J.M., Jackson J.E. *et al.* Cardiopulmonary response to exercise in patients with intrapulmonary vascular shunts // *J. Appl. Physiol.* 1993. Vol. 75. P. 321–328.
49. Galie N., Torbicki A., Barst R. *et al.* Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. P. 2243–2278.
50. Mache C.J., Gamillscheg A., Popper H.H. *et al.* Early-life pulmonary arterial hypertension with subsequent development of diffuse pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1 // *Thorax.* 2008. Vol. 63. P. 85–86.
51. Rodan B.A., Godwin J.D., Chen J.T. *et al.* Worsening pulmonary hypertension after resection of arteriovenous fistula // *A.J.R.* 1981. Vol. 137. P. 864–866.
52. Sapru R.P., Hutchison D.C., Hall J.I. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary arteriovenous fistulae // *Br. Heart J.* 1969. Vol. 31. P. 559–569.
53. le Roux B.T., Gibb B.H., Wainwright J. Pulmonary arteriovenous fistula with bilharzial pulmonary hypertension // *Br. Heart J.* 1970. Vol. 32. P. 571–574.
54. Haitjema T., Overtom T.T., Westermann C.J. *et al.* Embolisation of pulmonary arteriovenous malformations: results and follow up in 32 patients // *Thorax.* 1995. Vol. 50. P. 719–723.
55. Barzilai B., Waggoner A.D., Spessert C. *et al.* Two-dimensional contrast echocardiography in the detection and follow-up of congenital pulmonary arteriovenous malformations // *Am. J. Cardiol.* 1991. Vol. 68. P. 1507–1510.
56. Duch P.M., Chandrasekaran K., Mulhern C.B. *et al.* Transesophageal echocardiographic diagnosis of pulmonary arteriovenous malformation: role of contrast and pulsed Doppler echocardiography // *Chest.* 1994. Vol. 105. P. 1604–1605.
57. Dansky H.M., Schwinger M.E., Cohen M.V. Using contrast material-enhanced echocardiography to identify abnormal pulmonary arteriovenous connections in patients with hypoxemia // *Chest.* 1992. Vol. 102. P. 1690–1692.
58. Love B.B., Biller J., Landas S.K. *et al.* Diagnosis of pulmonary arteriovenous malformation by ultrafast chest computed tomography in Rendu-Osler-Weber syndrome with cerebral ischemia: a case report // *Angiology.* 1992. Vol. 43. P. 522–528.
59. Remy J., Remy-Jardin M., Watinne L. *et al.* Pulmonary arteriovenous malformations: evaluations with CT of the chest before and after treatment // *Radiology.* 1992. Vol. 182. P. 809–816.
60. Dinsmore B.J., Gefter W.B., Hatabu H. *et al.* Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis by gradient refocused MR imaging // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1990. Vol. 14. P. 918–923.
61. Silverman J.M., Julien P.J., Herfkens R.J. *et al.* Magnetic resonance imaging evaluation of pulmonary vascular malformations // *Chest.* 1994. Vol. 106. P. 1333–1338.
62. Kraemer N., Krombach G.A. Images in clinical medicine. Pulmonary arteriovenous fistula // *Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 1769.
63. Gossage J.R. The Role of Echocardiography in Screening for Pulmonary Arteriovenous Malformations // *Chest.* 2003. Vol. 123. P. 320–322.
64. Fraga J.C., Favero E., Contelli F. *et al.* Surgical treatment of congenital pulmonary arteriovenous fistula in children // *Pediatr. Surg.* 2008. Vol. 43. P. 1365–1367.

Поступила 18.05.09