

УДК 616.16-007.64-056.7-07:[616.24+616.36]-091

Сосудистые мальформации легких и печени у больного с наследственной геморрагической телеангиэктазией

М.С. Жаркова, А.В. Лапшин, Е.Н. Герман, М.В. Маевская,
И.А. Соколова, В.Т. Ивашкин

*(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова)*

Vascular malformations of the lungs and the liver at patient with hereditary hemorrhagic teleangiectasia

M.S. Zharkova, A.V. Lapshin, Ye.N. German, M.V. Mayevskaya, I.A. Sokolina, V.T. Ivashkin

Цель публикации. Продемонстрировать редкий случай развития сосудистых мальформаций легких и печени, рассмотреть патофизиологические механизмы выявленных изменений и клинические проявления заболевания.

Особенности клинического случая. Заболевание у молодого пациента манифестировало носовыми кровотечениями, к которым впоследствии присоединились проявления тяжелой дыхательной недостаточности и портальной гипертензии. В основе клинических проявлений лежат телеангиэктазии кожи и слизистых оболочек, диффузные мелкие сосудистые мальформации печени и легких с наличием сброса крови справа налево. Трудность выбора лечебной тактики определялась невозможностью проведения консервативной терапии, сосудистой эмболизации или органосохраняющей резекции доли органа. Больной был направлен на постановку в Лист ожидания трансплантации легких и печени.

Заключение. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия – редкое генетическое заболевание, характеризующееся аномалией развития сосудов и разнообразием клинических проявлений. Несмотря на лучшее понимание механизмов болезни и внедрение новых методов ее диагностики, наследственная геморрагическая телеангиэктазия не до конца оценивается клиницистами, часто оставаясь нераспознанной, вплоть до появления тяжелых, порой жизнеугрожающих состояний.

The aim of publication. To show a rare case of pulmonary and hepatic vascular malformations development, to discuss pathophysiological mechanisms of revealed changes and clinical symptoms of disease.

Features of clinical case. At the young patient disease manifested by nasal bleedings, that was subsequently accompanied by severe respiratory failure and portal hypertension. Clinical signs were related to skin and mucosae teleangiectasias, diffuse small vascular malformations of the liver and lungs with left-to-right shunting of the blood. Difficulty of medical tactics choice was determined by impossibility of conservative treatment, vascular embolization or organ-preserving resection of lobe of the organ. Patient has been referred to inclusion to the Waiting list for the lungs and liver transplantation.

Conclusion. Hereditary hemorrhagic teleangiectasia is infrequent genetic disease described by anomaly of vascular development and diversity of clinical symptoms. Despite of the better comprehension of mechanisms of disease and introduction of new methods of its diagnostics, hereditary hemorrhagic teleangiectasia is not completely estimated by clinicians, frequently remaining unrecognised, up to development of severe, sometimes — life-threatening states.

Key words: hereditary hemorrhagic teleangiectasia, diffuse arteriovenous malformations of the lungs and the liver, portal hypertension, respiratory failure, left-to-right shunt of the blood.

Жаркова Мария Сергеевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: zharkovamaria@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Ключевые слова: наследственная геморрагическая телеангиэктазия, диффузные артериовенозные мальформации легких и печени, портальная гипертензия, дыхательная недостаточность, сброс крови справа налево.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ), или болезнь Рандю—Ослера—Вебера, — генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, характеризующееся аномалией развития сосудов в виде телеангиэктазий, аневризм, артериовенозных мальформаций в коже, слизистых оболочках, внутренних органах. Телеангиэктазии представляют собой фокальные расширения посткапиллярных венул, а артериовенозные соустья — сообщения между дилатированными питающими артериолами и дренирующими венулами с шунтированием крови в обход капиллярного ложа.

Заболевание имеет разную географическую распространенность, варьируя с частотой 1—2 случая на 10 000—100 000 человек. Оно может проявляться гематологическими, неврологическими, легочными, кожными изменениями, затрагивать *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ). Во многих случаях клиника ограничивается лишь рецидивирующими носовыми кровотечениями.

В данной статье мы представляем редкий случай тяжелого течения болезни Рандю—Ослера с наличием сосудистых мальформаций в легких и печени, обсуждаем патогенетические механизмы клинических проявлений и, отталкиваясь от них, рассматриваем возможные подходы к лечению.

Клиническое наблюдение

Больной Б., 19 лет, поступил в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на одышку при минимальной физической активности, общую слабость, быструю утомляемость, рецидивирующие носовые кровотечения. Известно, что родился в срок от второй беременности, рос и развивался соответственно возрасту. Периодически беспокоили носовые кровотечения, возникавшие преимущественно на фоне эмоциональных и физических перегрузок. В 13 лет впервые появились и стали нарастать общая слабость, повышенная утомляемость, одышка при умеренной физической нагрузке, которые ограничивали подростка в его повседневной активности. В возрасте 14 лет диагностирован туберкулезный процесс по результатам положительной реакции на пробу Манту (со слов матери медицинской документации не предоставлено). Проводилось лечение противотуберкулезными препаратами в течение 3 мес.

В последующие годы вышеперечисленные жалобы усиливались и в 17 лет для обследования пациент был направлен в Российскую детскую клиническую больницу г. Москвы. Обнаруженные в анализах крови повышение уровня гемоглобина (173 г/л), выраженная тромбоцитопения (43 тыс.), лейкоцитопения (2,9 тыс.) наталкивали на мысль о гематологическом заболевании, однако при исследовании костного мозга все ростки кроветворения сохранены, без нарушения созревания, лишь наблюдалось усиление пролиферации эритропоэза. Причиной двухростковой цитопении могла служить спленомегалия, которая наряду с впервые выявленными варикозным расширением вен пищевода до 2 мм и расширением селезеночной и воротной вен укладывалась в рамки портальной гипертензии. Генез ее был не до конца ясен, так как изменений архитектоники печени в сторону узелковой гиперплазии обнаружено не было.

При *компьютерно-томографическом* (КТ) исследовании брюшной полости возникло подозрение на мелкие артериовенозные шунты в нижних отделах 6-го сегмента правой доли печени. С целью объяснения дыхательной недостаточности, кроме рутинного рентгенологического исследования, была проведена КТ-ангиография аорты и легочных артерий, которая показала следующую картину. В заднем средостении вокруг пищевода, трахеи, главных бронхов и нисходящей аорты определялись несколько расширенные сосуды — коллатеральные, ход которых проследить не представлялось возможным из-за технических параметров аппарата и тяжести состояния пациента (невозможность длительной задержки дыхания). Отмечалось также некоторое расширение легочных вен, с мелкими «точечными» структурами по периферии легких. Указанные изменения заставили предположить наличие диффузных артериовенозных шунтов в легких.

Учитывая невозможность проведения хирургического лечения, была назначена терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут, на фоне которой положительной динамики в состоянии больного не наблюдалось. По данным повторных госпитализаций по месту жительства в Тамбовской области, в клинической картине нарастали дыхательная недостаточность, проявлявшаяся одышкой и диффузным цианозом, астенический синдром, синдром портальной гипертензии, подтверждавшийся увеличением размеров селезенки, варикозных вен пищевода (до 4 мм). Пациент был направ-

лен в клинику им. В.Х. Василенко 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

Данные анамнеза жизни не могли дать нам информацию, объясняющую происхождение развившихся у больного клинических проявлений. Вредные привычки, в том числе курение, злоупотребление алкоголем, он отрицал.



Рис. 1. Вид ногтей у больного Б.

Аллергологический анамнез не отягощен. Схожей клинической картины у близких родственников (родители, сестра) не отмечалось.

При объективном обследовании обращали внимание пониженный трофологический статус (индекс массы тела $18,5 \text{ кг/м}^2$), диффузный цианоз кожи, слизистых оболочек. На коже лица множество акне разной степени развития. На слизистой ротовой полости, красной кайме губ, мочках ушей телеангиэктазии, на коже верхней половины туловища точечные высыпания краснокоричневого цвета, не зудящие, исчезающие при надавливании. Ногти изменены по типу «часовых стекол» (рис. 1). Отмечалась деформация грудной клетки в виде кифосколиоза и сердечного горба. В покое выявлялось умеренное тахипноэ до 18 в минуту, дыхание жесткое, хрипы не выслушивались. Сердечные тоны при аускультации приглушены, мягкий систолический шум на верхушке, тенденция к тахикардии до 90–100 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Селезенка при пальпации увеличена.

Выявленные объективные изменения могли укладываться в рамки синдрома легочной и внепеченочной портальной гипертензии. Дифференциальный диагноз необходимо было проводить между врожденной аномалией сосудистого русла, циррозом печени с дилатацией прекапиллярных сосудов и нарушением оксигенации крови (гепатопульмональный синдром), врожденными цианотическими пороками сердца, кишечным шисто-

сомозом с развитием перипортального фиброза и легочных артериовенозных фистул.

В анализах крови отмечались эритроцитоз ($5,6 \times 10^{12}/\text{л}$), повышение уровня гемоглобина до 184 г/л , тромбоцитопения (27 тыс.), лейкопения (2 тыс), умеренное увеличение содержания общего билирубина и щелочной фосфатазы, несущественное снижение протромбинового индекса до 79%. Маркёры вирусных гепатитов, ВИЧ, RW не выявлялись.

Цианоз у наблюдавшегося больного лабораторно подтверждался выраженной гипоксемией (pO_2 36 мм рт. ст.) и гипоканией (pCO_2 32 мм рт. ст.) по результатам исследования кислотно-щелочного состояния венозной крови. Сатурация кислорода резко снижена: в покое — 71%, при умеренной физической нагрузке (спуск на два лестничных проема) — 34%.

Характер гипоксемии требовал уточнения. Известны различные механизмы последней, однако в клинической практике наиболее часто встречаются следующие: снижение pO_2 во вдыхаемом воздухе, гиповентиляция, сброс крови справа налево, неравномерность соотношения альвеолярной вентиляции к перфузии (табл. 1) [7]. Одним из диагностических тестов, позволяющих дифференцировать разные типы гипоксемии, является проба с ингаляцией кислорода с последующей оценкой уровня pO_2 артериальной крови. У больного данная проба оказалась отрицательной, т. е. после ингаляции 100% кислорода под давлением 10 л/мин в течение 15 мин регистрировалось лишь незначительное повышение pO_2 — с 36 до 45 мм рт. ст. Это свидетельствовало в пользу гипоксемии, обусловленной сбросом крови справа налево. Подтвердить это удалось и результатами радиоизотопного исследования перфузии легких. При исследовании в режиме «всего тела» был зафиксирован право-левый сброс крови, который при количественной обработке составил более 65%.

Чтобы провести разграничение между внутрileгочным и внутрисердечным сбросом, необходимо было исключить пороки сердца. При Эхо-КГ выявлены митральная, аортальная, трикуспидальная регургитация 1 степени, умеренно выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, незначительное расширение левого предсердия ($4,4 \times 5,5 \text{ см}$), левого желудочка ($3,0 \times 5,8 \text{ см}$). Давление в легочной артерии было в пределах нормы. Такие изменения не могли объяснить клиническую картину, развились они, скорее всего, вторично на фоне уже существующего заболевания. При КТ-исследовании грудной клетки установлено: строение трахеобронхиального дерева правильное, просветы бронхов до субсегментарного уровня свободны. После внутривенного введения контрастного вещества: легочные вены расширены на всем протяжении,

Таблица 1

Дифференциальный диагноз различных типов гипоксемии

Механизм гипоксемии	Диагностика	Причины
Снижение pO_2 во вдыхаемом воздухе	$p_{(A-a)}O_2$ не повышено	Пребывание на высоте, концентрация O_2 в воздухе $<21\%$
Гиповентиляция	Повышение pCO_2	Угнетение дыхательного центра, нервно-мышечные заболевания
Сброс крови справа налево	Отсутствие повышения pO_2 при ингаляции O_2	1. Внутрисердечный тип (врожденные цианотические пороки сердца) 2. Внутрилегочный тип: • поражение альвеол (ателектаз, отек легких) • артериовенозные свищи
Неравномерность альвеолярной вентиляции/перфузии	Устранение гипоксемии при ингаляции O_2	Бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких, интерстициальные заболевания легких, пневмония

извиты. Отмечалось практически одномоментное контрастирование легочных артериальных сосудов, аорты и бронхиальных артерий, легочных вен, что позволяло предположить развитие артериовенозных мальформаций.

Следующим ключом к постановке диагноза было понимание причины портальной гипертензии. КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием показало наличие спленомегалии, спленогастральных анастомозов, расширение печеночных вен, внутривенных портальных сосудов. Воротная вена (18 мм), селезеночная вена (14 мм) имели извитой ход. На основании полученных данных можно было заподозрить сосудистые шунты со сбросом крови в вены портальной системы.

Возвращаясь к обсуждению заболеваний, входящих в круг дифференциального диагноза, можно было с достоверностью опровергнуть наличие у больного пороков сердца. Сохраненная синтетическая функция печени, отсутствие изменений ее архитектоники (по результатам КТ-исследования) свидетельствовали против цирро-

за печени с гепатопульмональным синдромом. В литературе описаны случаи развития легочных артериовенозных фистул на фоне шистосомоза, однако последний чаще возникает в эндемических очагах, обычно сопровождается эозинофилией и перипортальным фиброзом печени [3].

Таким образом, наиболее вероятной причиной описанных симптомов могло стать наличие у больного врожденных сосудистых аномалий. Был сформулирован диагноз: болезнь Рандю–Ослера с наличием артериовенозных мальформаций в легких, печени. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, спленомегалия. Двухростковая цитопения: лейкопения, тромбоцитопения. Вторичный эритроцитоз на фоне дыхательной недостаточности II степени.

Диагноз наследственной геморрагической телеангиэктазии считается достоверным, если имеется не менее 3 основных диагностических критериев (табл. 2): эпистаксис, обычно проявляющийся с детства, телеангиэктазии на коже или слизистых оболочках, поражение внутренних органов

Таблица 2

Диагностические критерии наследственной геморрагической телеангиэктазии

Критерии	Определение
Клинические:	
• эпистаксис	Спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения
• телеангиэктазии	Характерное месторасположение (губы, ротовая полость, нос, пальцы)
• поражение внутренних органов	Сосудистые мальформации в легких, печени, головном и спинном мозге, ЖКТ
• семейный анамнез	Заболевание у близкого родственника
Диагностические:	
• достоверный диагноз	3 и более критериев
• вероятный диагноз	2 критерия
• сомнительный диагноз	1 критерий

(легкие, центральная нервная система, ЖКТ или печень) и наличие заболевания в семье [13]. У наблюдавшегося больного можно с достоверностью говорить о наличии 3 признаков — рецидивирующие носовые кровотечения, телеангиэктазии на губах, слизистых оболочках ротовой и носовой полостей, сосудистые мальформации в легких и печени.

В большинстве случаев НГТ вызвана мутациями одного из двух разных генов, в связи с чем болезнь Рандю—Ослера подразделяют на тип 1 и тип 2 [12]. Оба гена кодируют синтез трансмембранных белков, которые экспрессируются преимущественно на эндотелии сосудов. В случае НГТ 1-го типа мутация затрагивает 12-ю хромосому гена, кодирующего образование мембранного гликопротеина эндоглина. При НГТ 2-го типа мутация располагается на 12-й хромосоме гена, ответственного за синтез фермента ALK-1 (activin receptor-like kinase type 1).

Клинические проявления заболевания различаются в зависимости от генотипа [8]. Мутации в рамках 1-го типа НГТ ассоциируются с более частым возникновением легочных артериовенозных мальформаций, в то время как при НГТ 2-го типа велика вероятность поражения печени. Имеются также семьи, где фенотип НГТ не был связан ни с одной из этих мутаций, что наводит на мысль о существовании мутации третьего гена. Однако наследственный характер болезни согласно родословной можно выявить не всегда (у 85% больных). Обследуемый нами пациент, вероятнее всего, попал в ту группу больных, у которых возникают спорадические мутации, не обнаруживаемые ранее у близких родственников.

Первым симптомом заболевания в представленном клиническом примере стали носовые кровотечения, которые, согласно данным литературы, служат самой частой манифестацией болезни Рандю—Ослера [11]. Причиной спонтанного рецидивирующего эпистаксиса являются телеангиэктазии слизистой оболочки носа, образующиеся более чем у 90% больных. Степень тяжести может варьировать от легкой, не требующей лечения, до тяжелой, когда пациенты нуждаются в повторных переливаниях крови. Чаше носовые кровотечения появляются в раннем детстве, становясь более частыми и продолжительными в последующие годы жизни.

Особенностью нашего наблюдения является наличие диффузных мельчайших артериовенозных шунтов в легких, клинически дебютировавших уже в молодом возрасте одышкой, цианозом, изменением ногтевого ложа по типу «часовых стекол». Сосудистые мальформации в легких выявляются у 15–35% пациентов с болезнью Рандю—Ослера, чаще после 30 лет [6]. Клинически они могут протекать бессимптомно в случае шунтирования через них менее 25%

венозной крови. Более крупные артериовенозные мальформации могут манифестировать резким снижением толерантности к физическим нагрузкам, дыхательной недостаточностью, вторичной полицитемией и даже легочным кровотечением. Но может ли сосудистая дисплазия быть вызвана другими заболеваниями?

Сосудистые мальформации в легких могут быть врожденными (около 70%) и приобретенными. Причиной врожденных легочных артериовенозных мальформаций является НГТ. Приобретенные аномалии сообщения сосудов возникают чаще всего в результате хронических воспалительных процессов в легких или травмы грудной клетки. Туберкулез легких, актиномикоз, шистосомоз представляют собой наиболее частые причины вторичных легочных артериовенозных мальформаций со сбросом крови справа налево [2]. Основной патогенетический механизм при этом — хроническое воспаление и ишемия.

Легочные артериовенозные шунты могут развиваться также как позднее осложнение нарушения функции печени. Возникающий при этом *гепатопульмональный синдром* (ГПС) определяется как клиническая триада: цирроз печени, снижение оксигенации артериальной крови и расширение легочного сосудистого ложа [1]. Самые распространенные клинические симптомы, связанные с ГПС, — одышка, ортодоксия (снижение оксигенации артериальной крови в положении стоя), платипноэ (усиление одышки при переходе из горизонтального положения в вертикальное) и нарушение толерантности к физическим нагрузкам. Отвергнув инфекционно-воспалительную природу сосудистых мальформаций в легких, цирроз печени, мы возвращаемся к концепции сосудистой дисплазии в рамках наследственной геморрагической телеангиэктазии.

Следует отметить, что сосудистые мальформации в легких могут осложняться не только дыхательной недостаточностью, но и рядом неврологических последствий. Известно, что легочные капилляры в физиологических условиях действуют как фильтр для венозной крови. При наличии артериовенозных шунтов мелкие тромбы и эмболы, минуя фильтрующий барьер, с током крови могут попадать в головной мозг и вызывать проходящие нарушения мозгового кровообращения, абсцессы [9]. Такие осложнения у некоторых больных могут знаменовать собой начало заболевания.

Осталось ответить на вопрос: может ли порталная гипертензия укладываться в рамки болезни Рандю—Ослера? По данным одного из крупных проспективных исследований с применением мультиспиральной компьютерной томографии, поражение печени при болезни Рандю—Ослера встречается у 41–78% больных [10]. У большинства пациентов при этом нет клиничес-

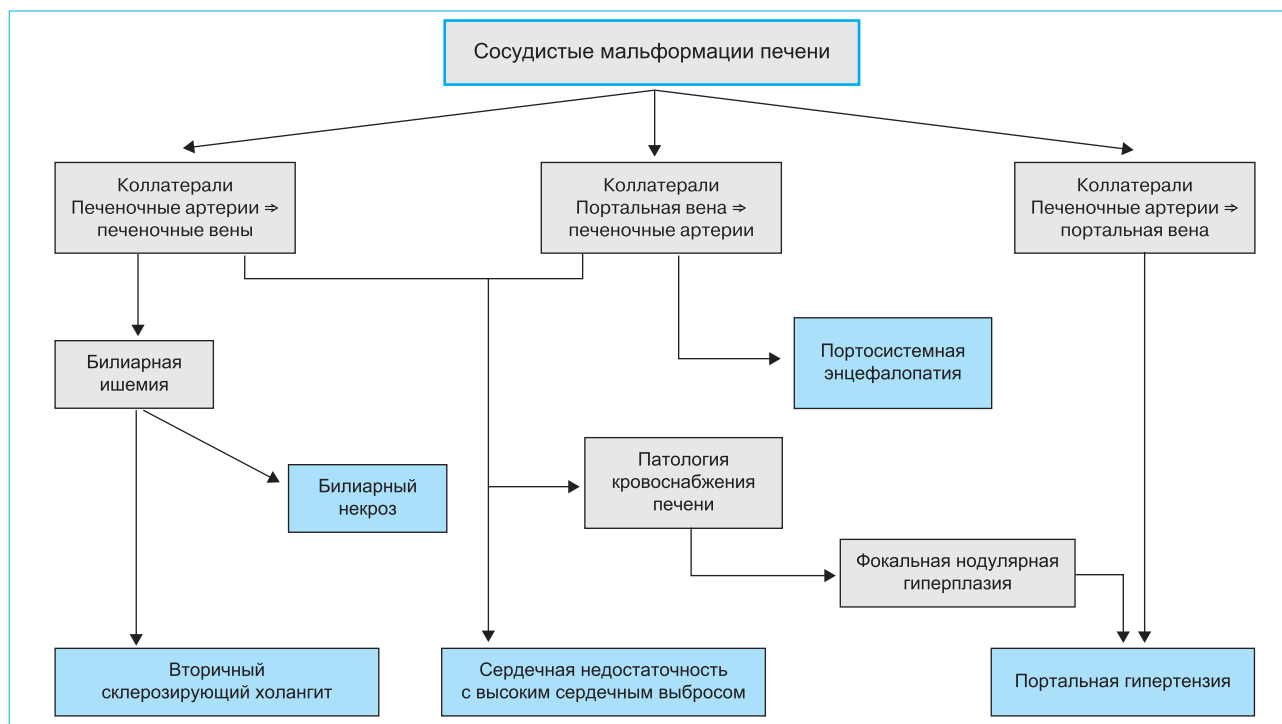


Рис. 2. Патогенез клинических проявлений при наличии сосудистых мальформаций в печени

кой картины заболевания. НГТ характеризуется распространенными диффузными сосудистыми мальформациями, которые дают начало 3 типам шунтирования в печени: артериовенозное (печеночные артерии — печеночные вены), артериопортальное (печеночные артерии — воротная вена) и портоинознозное (воротная вена — печеночные вены) [4].

Аномалии сосудов в печени могут значительно различаться в размерах. Крупные сосудистые мальформации могут быть видны с помощью обычных рентгенологических методов визуализации, в то время как микроскопические аномальные сообщения между артериолами и расширенными синусоидами (артериовенозные шунты) и между венами портальной системы и расширенными синусоидами (портоинозные шунты) могут быть подтверждены только гистологически [5]. Клиническая картина будет зависеть от преобладания сброса крови по тем или иным шунтам (рис. 2). В нашем случае манифестацией заболевания стали проявления портальной гипертензии (спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода). Как видно из представленной схемы, в основе портальной гипертензии при НГТ могут лежать 2 механизма, основной из которых — сброс крови из печеночных артерий в систему воротной вены, что скорее всего имеет место у наблюдаемого больного. Подтвердить достоверно этот механизм может только артериография печеночной артерии.

Выбор метода лечения при наследственной геморрагической телеангиэктазии определяется,

в первую очередь, локализацией и размерами сосудистых мальформаций, а также наличием клинических проявлений. В случае крупных артериовенозных шунтов с диаметром питающей артерии более 3 мм возможна эмболизация данной артерии. Если мальформации множественные, но локализованы преимущественно в одном сегменте или доле органа, то применим способ хирургической резекции этой части пораженного органа. При наличии диффузных мельчайших гемодинамически значимых мальформаций проведение хирургического лечения невозможно.

Существуют консервативные методы лечения, такие как кислородотерапия, профилактика инфекционных осложнений, медикаментозная терапия проявлений портальной гипертензии. Однако существенно уменьшить тяжесть течения заболевания они не могут. К тому же применение некоторых из этих методов необоснованно, например, оксигенотерапия в рассматриваемом случае будет неэффективной, учитывая наличие гипоксемии по механизму сброса крови справа налево. Единственным возможным, на наш взгляд, способом помочь пациенту является трансплантация легких и печени.

Заключение

Нами приведено редкое клиническое наблюдение тяжелой формы болезни Рандю—Ослера с наличием телеангиэктазий кожи и слизистых оболочек, сосудистых мальформаций в легких и печени у молодого пациента. Заболевание мани-

фестировало носовыми кровотечениями, к которым впоследствии присоединились проявления тяжелой дыхательной недостаточности и портальной гипертензии.

Несмотря на лучшее понимание механизмов болезни и внедрение новых методов ее диагностики, наследственная геморрагическая телеангиэктазия не до конца оценивается клиницистами, часто оставаясь нераспознанной вплоть до появления тяжелых, порой жизнеугрожающих состояний. В то же время не всегда ранняя диагностика способствует улучшению исхода данного заболевания. Наблюдавшиеся у нашего больного

диффузные мелкие артериовенозные мальформации внутренних органов ассоциированы с высокой летальностью, что, в свою очередь, связано с невозможностью проведения консервативного лечения, применения щадящих хирургических методов с резекцией доли органа или сосудистой эмболизацией. Трагизм рассматриваемого клинического случая заключается не только в тяжелом течении болезни и сложности лечебной тактики, но и в удрученном психоэмоциональном состоянии молодого человека, которому трудно принять и в полной мере оценить свою физическую неполноценность.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 2. — С. 12–17.
2. Ливандовский Ю.А., Антонова М.А. Особенности клинического течения наследственной геморрагической телеангиэктазии // Журн. «Трудный пациент». — 2007. — № 4.
3. De Faria J.L., Czapski J., Ribierto M.O. et al. Cyanosis in Manson's schistosomiasis: role of pulmonary schistosomatic arteriovenous fistulas // Am. Heart J. — 1957. — Vol. 54. — P. 196–204.
4. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 46. — P. 499–507.
5. Garcia-Tsao G. et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 931–936.
6. 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.
7. Harrison's principles of internal medicine, 17th Edition, 2008. — P. 747–753.
8. Letteboer T.G., Mager H.J., Snijder R.J. et al. Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia // Am. J. Med. Genet. A. — 2008. — Vol. 146A. — P. 2733–2739.
9. Manawadu D., Vethanayagam D., Ahmed S.N. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: transient ischemic attacks // CMAJ. — 2009. — Vol. 180. — P. 836–837.
10. Memeo M., Stabile Ianora A.A., Scardapane A. et al. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT findings // Abdom. Imaging. — 2004. — Vol. 29. — P. 211–220.
11. Nada S., Bhatt S.P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: epistaxis and hemoptysis // CMAJ. — 2009. — Vol. 180. — P. 838.
12. Prigoda N.L., Savas S., Abdalla S.A. et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: mutation detection, test sensitivity and novel mutations // J. Med. Genet. — 2006. — Vol. 43. — P. 722–728.
13. Shovlin C.L., Guttmacher A.E., Buscarini E. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu–Osler–Weber syndrome) // Am. J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 91. — P. 66–67.