

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная врожденными портокавальными шунтами — новая форма портопульмональной гипертензии у детей и взрослых

Миклашевич И. М.¹, Потрохова Е. А.¹, Морозов Д. А.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с портальной гипертензией, или портопульмональная гипертензия, является тяжелым, жизнеугрожающим осложнением портальной гипертензии и/или портокавального шунтирования. Врожденные портокавальные шунты (ВПКШ) — редкая сосудистая аномалия портальной системы, приводящая к каскаду тяжелых патофизиологических реакций и мультисистемному поражению, включая ЛАГ, узловое поражение печени, когнитивные, метаболические, иммунные, гематологические и дисгормональные нарушения. Тяжелые сердечно-легочные осложнения выявляются более чем у трети больных с ВПКШ, что является основной причиной их гибели. В статье приводится описание патофизиологии, клинических характеристик, особенностей диагностики и возможностей современной таргетной терапии легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными портокавальными шунтами. Пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ВПКШ (ЛАГ-ВПКШ) нуждаются в комплексной специализированной помощи экспертного центра. Для долгосрочного успешного ведения пациентов решающее значение имеет постоянная, адекватная степени тяжести заболевания, таргетная терапия ЛАГ в сочетании с хирургическим лечением ВПКШ.

Ключевые слова: врожденный портокавальный шунт, легочная артериальная гипертензия, портопульмональная гипертензия, детский возраст.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/10-2023

Рецензия получена 25/10-2023

Принята к публикации 02/11-2023



Для цитирования: Миклашевич И. М., Потрохова Е. А., Морозов Д. А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная врожденными портокавальными шунтами — новая форма портопульмональной гипертензии у детей и взрослых. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3753. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3753. EDN ENJXHR

Pulmonary hypertension associated with congenital portosystemic shunts as a new form of portopulmonary hypertension in children and adults

Miklashevich I. M.¹, Potrokhova E. A.¹, Morozov D. A.^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with portal hypertension, or portopulmonary hypertension, is a severe, life-threatening complication of portal hypertension and/or portocaval shunt surgery. Congenital portocaval shunts (CPSSs) are rare vascular anomalies of the portal system, leading to severe pathophysiological reactions and multisystem damage, including PAH, liver nodules, cognitive, metabolic, immune, hematological and hormonal disorders. Severe cardiopulmonary complications are detected in more than a third of patients with CPSSs, which is the main cause of their death. The article describes the pathophysiology, clinical characteristics, diagnostic features and possibilities of modern targeted therapy for CPSS-associated PAH. Patients with CPSS-associated PAH require comprehensive specialized care in an expert center. For long-term

successful management of patients, continuous targeted therapy for PAH, in combination with surgical treatment of CPSSs, is crucial.

Keywords: congenital portosystemic shunt, pulmonary arterial hypertension, portopulmonary hypertension, childhood.

Relationships and Activities: none.

Miklashevich I. M.* ORCID: 0000-0001-8635-6216, Potrokhova E. A. ORCID: 0000-0001-9836-6841, Morozov D. A. ORCID: 0000-0002-1940-1395.

*Corresponding author:
imiklashevich@pedklin.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: imiklashevich@pedklin.ru

[Миклашевич И. М.* — к.м.н., зав. детским кардиологическим отделением, врач детский кардиолог, врач ультразвуковой диагностики, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8635-6216, Потрохова Е. А. — д.м.н., профессор, зав. педиатрическим отделением, в.н.с. отдела радиационной экпатологии детского возраста, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9836-6841, Морозов Д. А. — д.м.н., профессор, директор; зав. кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; Главный внештатный детский специалист хирург Минздрава России, врач — детский хирург высшей категории, ORCID: 0000-0002-1940-1395].

Received: 01/10-2023
Revision Received: 25/10-2023
Accepted: 02/11-2023

shunts as a new form of portopulmonary hypertension in children and adults. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3753. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3753. EDN ENJXHR

For citation: Miklashevich I. M., Potrokhova E. A., Morozov D. A.
Pulmonary hypertension associated with congenital portosystemic

АРЭ — антагонист рецепторов эндотелин, ВПКШ — врожденный портокавальный шунт, иЛСС — индекс легочного сосудистого сопротивления, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛАГ-ВПКШ — ЛАГ, ассоциированная с ВПКШ, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, НПВ — нижняя полая вена, ПГ — портальная гипертензия, ППГ — портопульмональная гипертензия, СИ — сердечный индекс, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, NO — оксид азота, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Портопульмональная гипертензия (ППГ) — это состояние, сопровождаемое сочетанием критериев портальной и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ).

Что добавляют результаты исследования?

- ППГ является осложнением не только портальной гипертензии, но и врожденного портосистемного шунта (ВПКШ).
- ЛАГ является одним из основных и при этом потенциально фатальных осложнений ВПКШ.
- Ключевым отличием ЛАГ, ассоциированной с ВПКШ, от типичной ППГ является наличие врожденного портосистемного шунтирования в отсутствие первичного заболевания печени, при этом показатели давления в портальной системе могут быть нормальными.
- При своевременной хирургической коррекции ВПКШ в раннем возрасте ЛАГ, ассоциированная с ВПКШ, может быть потенциально излечимой.

Key messages

What is already known about the subject?

- Portopulmonary hypertension (PPH) is a condition accompanied by a combination of criteria for portal and pulmonary arterial hypertension (PAH).

What might this study add?

- PPH is a complication not only of portal hypertension, but also of congenital portosystemic shunt (CPSS).
- PAH is one of the main and potentially fatal complications of CPSS.
- The key difference between PAH associated with CPSS and typical PPH is the presence of congenital portosystemic shunting in the absence of primary liver disease, while portal pressure may be normal.
- With timely surgical treatment of CPSS at an early age, CPSS-associated PAH can be potentially curable.

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — хроническое прогрессирующее заболевание, которое характеризуется повышением давления в системе легочной циркуляции, концентрическим ремоделированием легочного артериального русла с увеличением легочного сосудистого сопротивления, нарастающим увеличением постнагрузки на правый желудочек с последующим развитием бивентрикулярной сердечной недостаточности и преждевременной гибелью пациента [1, 2]. Критериями постановки диагноза ЛАГ у детей является комбинация трех основных критериев, определяемых у детей >3 мес. жизни при катетеризации сердца: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) составляет >20 мм рт.ст.; давление заклинивания легочной артерии ≤15 мм рт.ст.; индекс (иЛСС) легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) ≥3 Ед. Вуда/м² [1, 2]. Задача педиатра, терапевта, кардиолога — выполнить максимально полное обследование пациента с целью поиска возможных причин и пусковых фак-

торов, влияние на которые может улучшить краткосрочный и долгосрочный прогноз заболевания.

Портопульмональная гипертензия (ППГ) является редким, но серьезным осложнением портальной гипертензии или портокавального шунтирования. ЛАГ, ассоциированная с врожденными портокавальными шунтами (ВПШ) (ЛАГ-ВПКШ) — тяжелая форма легочной васкулопатии, которая на ранних этапах может быть потенциально излечимой [3]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, критерием ППГ является одновременное наличие ЛАГ и портальной гипертензии (ПГ). Хронические заболевания печени, сопровождающиеся повышением внутрипеченочного сосудистого сопротивления, приводят к увеличению давления в портальной системе и постепенному формированию внутри- или внепеченочных портосистемных коллатеральных сосудов и шунтов, основным патофизиологическим последствием которых является шунтирование портomesентериальной крови в легочный, а затем системный кровоток [4].

Ключевым отличием ЛАГ-ВПКШ от типичной ППГ является наличие врожденного портосистемного шунтирования в отсутствие первичного заболевания печени, при этом показатели давления в портальной системе могут быть нормальными [3-6].

В основе заболевания — редкая сосудистая аномалия, вызванная нарушениями эмбрионального развития системы воротной вены, возникающими в первые 4-6 нед. беременности в результате неполной трансформации сосудов между симметричным эмбриональным и асимметричным фетальным печеночным и околопеченочным кровообращением и приводящая к формированию анатомического сообщения с патологическим частичным или полным шунтированием портomesентериальной венозной крови в систему нижней полой вены (НПВ), минуя физиологический печеночный клиренс, в отсутствие первичного заболевания печени [4-6].

В норме венозный отток брюшной полости состоит из двух отдельных циркуляций — системного венозного оттока и портального кровообращения. Портальная вена образуется путем слияния верхне-брыжеечной и селезеночной вен. Кровь из системы портальной вены дренируется в печень, а затем, пройдя печеночный клиренс, через печеночные вены в НПВ, при этом анатомические связи между компонентами портальной системы и системными или печеночными венами внутри или вне печени отсутствуют. Портосистемный шунт приводит к "короткому замыканию" всей или части портальной крови, которая переходит из большого круга кровообращения в малый, не перфузируя печень [5, 6]. При данной аномалии венозная кровь из верхней и нижней брыжеечной вен, соединяясь с селезеночной веной, дренируется посредством аномального сообщения непосредственно в системную вену, а затем в правое предсердие, минуя капиллярную систему печени и физиологический печеночный клиренс. Шунтирование может исходить из притока воротной вены (например, из верхней брыжеечной вены, нижней брыжеечной вены или селезеночной вены), из основной воротной вены или из ее ветвей. Местом системного окончания обычно является НПВ, но может быть и любая системная вена, включая ветви печеночных, почечных или подвздошных вен [3, 5, 6].

Ключевым патофизиологическим фактором ВПКШ является дренаж портomesентериальной венозной крови, содержащей эндогенные продукты метаболизма, вазоактивные токсины, аллергены, абсорбированные желудочно-кишечным трактом, которые, не подвергаясь физиологической инактивации и метаболизму в печени, напрямую поступают в правые камеры сердца, далее в легочный, а затем в системный кровоток, что вызывает тяжелые мультисистемные патофизиологические реакции [7]. Своевременная диагностика

и хирургическое лечение могли бы предотвратить развитие тяжелых осложнений или уменьшить их степень, но до настоящего времени существуют сложности с верификацией диагноза, отсутствует согласованный междисциплинарный консенсус по тактике ведения.

Методологические подходы

Поиск литературных источников проведен по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам в системах индексирования научных публикаций MEDLINE®, Embase®, BIOSIS Previews®, PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninka и and Derwent Drug File. Поисковыми запросами были ключевые слова и выражения: портокавальный шунт, легочная артериальная гипертензия, портопульмональная легочная гипертензия, детский возраст, congenital portosystemic shunt, abernethy malformation, portal hypertension, pulmonary arterial hypertension, medical treatment, paediatrics. Глубина поиска составила 35 лет, начиная с 1986г. Столь широкая глубина поиска обусловлена редкостью патологии. Работы, содержащие только резюме, тезисы, а также дублирующую информацию, были исключены. Настоящий обзор описывает обобщенные и систематизированные данные 40 литературных источников.

Результаты

Эпидемиология ВПКШ достоверно неизвестна. По данным европейских педиатрических центров частота встречаемости ВПКШ может варьироваться от 1/30 тыс. до 1/50 тыс. живорожденных [8]. С момента первого описания Дж. Абернети в 1793г аномального соединения воротной вены и НПВ у 10-мес. девочки, в мире зарегистрировано всего нескольких сотен случаев ВПКШ, и лишь несколько описаний включали легочную гипертензию (ЛГ) [9]. Поиск русскоязычных литературных источников показал наличие единичных публикаций, посвященных возможностям хирургического лечения ВПКШ вне контекста ЛАГ, и лишь одно описание случая ЛАГ, ассоциированной с аномалией Абернети у взрослой пациентки [10]. Учитывая клиническую значимость этой редкой сосудистой аномалии, включая риски тяжелого мультисистемного поражения, с 2022г предложен и действует международный реестр для изучения ВПКШ у новорожденных, детей и взрослых [5, 6].

Классификация

Анатомическая классификация ВПКШ включает врожденные внутрипеченочные анастомозы, в т.ч. персистирующий венозный проток, и врожденные внепеченочные анастомозы [3, 11, 12]. При внутрипеченочных анастомозах шунт находится на уровне ветвей воротной вены после ее разделения, тогда как при внепеченочных анастомозах шунт формируется между притоками портальной или

Таблица 1

Классификация внепеченочных ВПКШ (Аномалия Абернети) [11]

Тип I	Тотальное портокавальное шунтирование с полным отведением портальной крови в системные вены (шунт "конец в бок"). Отсутствует перфузия печени портальной кровью
	Тип Ia — Раздельный дренаж верхней брыжеечной и селезеночной вен в НПВ.
	Тип Ib — Верхняя брыжеечная и селезеночная вены соединяются, образуя короткую внепеченочную общую вену, которая впадает в НПВ
Тип II	Частичное портокавальное шунтирование
	Воротная вена и/или ее ветви гипоплазированы с частичным шунтированием портальной крови в НПВ через внепеченочный анастомоз (шунт "бок о бок"). Перфузия печени портальной кровью частично сохранена

Примечание: ВПКШ — врожденный портокавальный шунт, НПВ — нижняя полая вена.

брыжеечной систем или основной воротной веной и системной веной. Эти анатомические различия имеют значение, поскольку врожденные внепеченочные шунты редко закрываются спонтанно, в то время как врожденные внутрипеченочные шунты имеют склонность к спонтанному закрытию в раннем возрасте, что снижает их клиническую значимость [3, 5, 6, 11-14]. При персистировании открытого венозного протока после 3 мес. жизни вероятность спонтанного закрытия минимальна. В случае, если спонтанное закрытие ВПКШ не произошло в течение 2 лет жизни, следует рассмотреть вопрос хирургического закрытия шунта из-за риска развития необратимых осложнений [3].

До недавнего времени "мальформация Абернети" являлась эпонимом врожденных внепеченочных портокавальных шунтов. В 1994г Morgan G и Superina R предложили подразделение внепеченочных ВПКШ на два анатомических подтипа, определяющих клиническое течение и подходы к терапии (таблица 1) [12].

ВПКШ представляют собой системы с низким градиентом давления между портальным и системным венозным кровотоком, что является фундаментальным отличием от приобретенных вне- и внутрипеченочных шунтов при состояниях, осложненных ПГ [3-8]. При этом объем шунтирующей крови при внепеченочном ВПКШ может быть существенным, вызывая объемную перегрузку правых камер сердца.

Клинические проявления

Клинические проявления заболевания отличаются выраженной вариабельностью от бессимптомного течения, преимущественного поражения одного органа, до тяжелых мультисистемных поражений [4-7, 13, 14]. При этом тяжесть заболевания и его осложнений прямо пропорциональны возрасту на момент диагностики [8, 13].

Основными патофизиологическими проявлениями, определяющими тяжесть и прогноз заболевания, являются [5-8, 12-18]:

1. **Поражение печени**, обусловленное недостатком венозной перфузии и доставки питательных веществ в печень. В неонатальном возрасте состояние может проявляться холестазом. В последующем

появляются признаки доброкачественных образований печени: очаговой узловой гиперплазии, узловой регенеративной гиперплазии, гепатоцеллюлярной аденомы. Реже состояние может осложниться злокачественными новообразованиями печени (гепатобластомой и гепатоцеллюлярной карциномой).

2. **Метаболические нарушения**, связанные с отведением продуктов распада из чревной венозной системы непосредственно в системный кровоток. Первыми клиническими проявлениями у детей раннего возраста служит гипергалактоземия и гиперинсулинемическая (вследствие нарушения деградации гормона в печени) гипогликемия. Согласно опубликованным данным, гипергалактоземия выявляется у 70% новорожденных с ВПКШ. В более позднем возрасте лидирует гипераммониемия, реже встречается повышение в сыворотке крови уровня марганца.

3. **Гематологические нарушения**, которые обусловлены колебаниями факторов свертывания и циркулирующих антикоагулянтов и могут проявляться снижением уровня факторов V, VII-X и удлинением протромбинового времени в сочетании или без тромбоцитопении.

4. **Нарушение функции печени**, участвующей в синтезе и деградации гормонов, может проявляться **дисгормональными нарушениями**: дисрегуляция гонад, включая гиперандрогению, гипотиреоз, вторичный к дефициту тироксинсвязывающего белка, синдром избыточного роста.

5. **Иммунные нарушения**. Печень является неотъемлемой частью ретикулоэндотелиальной системы и служит фильтром для крови, возвращающейся к сердцу из желудочно-кишечного тракта. Обход обширной сети синусоидов, обогащенных резидентными макрофагами (клетками Купфера), подвергает пациента с ВПКШ риску гематогенных инфекций. Кроме того, нарушение клиренса иммуноглобулинов в печени может сопровождаться иммунодефицитными состояниями.

6. **Нейрокогнитивные нарушения**, обусловленные повышением уровня аммиака, зависящие от скорости нарастания его концентрации, длительности заболевания. Выраженность клинических

проявлений может варьироваться от малозаметных и поэтому недооцененных симптомов, в виде трудностей при обучении в школе, необъяснимой задержки умственного развития ребенка, синдрома дефицита внимания, эпизодов дезориентации и раздражительности, до тяжелых расстройств личности, когнитивных нарушений, атаксии, судорог, комы.

7. Одно или комбинация нескольких **сердечно-легочных осложнений** выявляются у трети больных с ВПКШ:

- **Гепатопульмональный синдром**, проявляющийся в виде тяжелой гипоксемии на фоне диффузной артериовенозной мальформации легких;
- **Прекапиллярная ЛГ**;
- **Сердечная недостаточность** с высоким сердечным выбросом, ассоциированная как с сопутствующими пороками сердца, так и с ЛАГ.

ВПКШ часто сочетаются со множеством других врожденных аномалий: в педиатрических исследованиях у 55% детей выявлялся синдром гетеротаксии, у 45% — врожденный порок сердца, включая дефекты межпредсердной перегородки, дефекты межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, тетраду Фалло, у 18% — аномалии ануса и врожденные дефекты позвоночника [5, 8, 11–13]. Ассоциация ВПС с ВПКШ Абернети предполагает общее повреждение структур сердца и портальной системы на ранних стадиях эмбрионального развития. Нередко наличие ВПС с артериовенозным сбросом маскирует гипердинамические эффекты портосистемного шунтирования. Сочетание ВПС и ВПКШ ассоциируется с рядом генетических и хромосомных аномалий, в т.ч. до 27% больных, страдают синдромом Шерешевского-Тернера [7].

ЛАГ является одним из основных и при этом потенциально фатальных осложнений ВПКШ. С развитием методов визуализации в последние десятилетия ВПКШ все чаще выявляются у детей с необъяснимой ЛАГ [4–7, 18–20].

Развитие ЛАГ у больных с аномалиями системы портальной вены показывает, что ПГ не является обязательным фактором, провоцирующим развитие ППГ. По нашему мнению, этот факт требует пересмотра определения диагноза ППГ, критериями которой необходимо считать не сочетание ЛАГ и ПГ, а сочетание прекапиллярной ЛГ и портосистемного шунтирования (врожденного или приобретенного, в т.ч. хирургического).

Во взрослой популяции ППГ развивается у 1,1–6,3% пациентов с ПГ, в большинстве случаев обусловленной циррозом печени, хотя нецирротические причины ППГ, включая тромбоз воротной вены, гранулематозную болезнь, аутоиммунные заболевания, лекарственные реакции, инфекции (такие как гепатит С) [20, 21]. У детей с ПГ распространенность ППГ колеблется от 1 до 5,2% [4, 21].

Первые описания единичных случаев ЛАГ, ассоциированных с ВПКШ без признаков первичного поражения печени и ПГ, опубликованы в конце прошлого-начале нынешнего века [22, 23]. По мере накопления данных было установлено, что эта форма ЛАГ не такая уж редкая. Распространенность ЛАГ у детей с ВПКШ может варьироваться в зависимости от региона популяции от 10 до 45%, что определяет ВПКШ как ведущую причину ППГ в детском возрасте [3, 4, 8, 18–20]. По данным одноцентрового исследования Bobhate P, et al., в котором в течение 5 лет наблюдали за 104 пациентами с ЛАГ в возрасте от 9 мес. до 31 года, ЛАГ, ассоциированная с ВПКШ диагностирована у 10% больных [20].

В длительном международном обсервационном наблюдении 1989–2018гг, куда вошли данные 66 пациентов со средним возрастом 21 (0–66) год из 23 центров (Бельгия, Бразилия, Великобритания, Испания), было показано, что ЛАГ осложнила течение ВПКШ у 15% больных в возрасте от 2 до 42 лет, у 29% развилась печеночная энцефалопатия, у 65% больных выявили узловое поражение печени [6].

Ретроспективное одноцентровое исследование Wu J, et al., изучавшее клинические характеристики и исходы 33 детей с ВПКШ за период 2012–2019гг, показало, что распространенность ЛАГ в педиатрической популяции выше и достигает 45% [19].

В настоящее время существуют несколько теорий развития ЛАГ при ВПКШ:

- Токсическая теория;
- Гемодинамическая теория, обусловленная ускоренным, минуя печень, кровотоком, поступающим в правые камеры сердца и вызывающим перегрузку объемом;
- Микротромботическая теория — нарушения коагуляции на фоне нарушения функции печени, которое приводит к тромбоэмболической ЛГ.

Основной версией патогенеза ЛАГ при ВПКШ является токсическая, включающая воздействие вазоактивных веществ и токсинов, присутствующих в кишечной циркуляции (серотонин, гистамин, эстроген, глюкагон), которые, не метаболизируясь в печени, попадают непосредственно в легочное артериальное русло и вызывают устойчивую легочную вазоконстрикцию и повышение легочного сосудистого сопротивления [4–7, 21, 22]. Легочная сосудистая система становится уязвимой под воздействием эндотоксинов и иммуномодулирующих бактериальных метаболитов кишечной микробиоты, которые могут проникать в венозный кровоток [23]. Помимо воздействия токсинов и продуктов распада потеря печеночного клиренса может привести к нарушению синтеза антиангиогенных факторов, включая эндостатин и ангиостатин, которые обеспечивают целостность легочных сосудов, что также может быть пусковым фактором развития ЛГ. Токсические эффекты гипераммониемии на

путь оксида азота (NO), включая ферменты цикла цитруллин-NO, аргиназу и родственные метаболиты в головном мозге, изучены на животных моделях [24]. NO образуется из аминокислоты аргинина и молекулы кислорода с помощью NO-синтазы. Цитруллин, как продукт NO-синтазной реакции, может быть переработан в аргинин двумя ферментами, участвующими в цикле мочевины: аргининосукцинатсинтетазой и аргининосукцинатлиазой. Хотя полный цикл мочевины экспрессируется только в печени, указанные ферменты экспрессируются в других органах, включая почки и эндотелий сосудов. Нарушение обмена мочевины и связанный с ним путь NO — еще одна рабочая версия патогенеза ЛАГ при ВПКШ [24].

Патофизиологические изменения легочных сосудов, наблюдаемые при ППГ, идентичны идиопатической ЛАГ и включают патологическую вазоконстрикцию, пролиферацию эндотелия и гладких мышц, плексогенную артериопатию, тромбоз *in situ* и фиброз [4, 18].

Диагностика

Диагностика ВПКШ требует целевого поиска при возникновении клинического подозрения или является случайной находкой при обследовании по поводу других заболеваний или неспецифических признаков и симптомов. В литературе наиболее часто описывают 4 сценария выявления ВПКШ [5, 6, 13, 21, 22]:

- а) антенатальное ультразвуковое исследование печени,
- б) обследование по поводу неонатального холестаза,
- в) случайная находка,
- г) целенаправленный поиск при наличии системных осложнений.

Ультразвуковое исследование печени с доплеровским исследованием, как правило, являются исследованием первой линии и позволяет оценить анатомию, морфологию печени и сосудов и выявить различные варианты мальформации сосудов, в т.ч. анатомическое сообщение между системой воротной вены и системой НПВ [5-7, 25, 26].

Компьютерная томография брюшной полости с ангиографией воротной, брыжеечной и селезеночной вен, магнитно-резонансная томография печени с контрастным усилением или их комбинация подтверждает заболевание, а также позволяет выявить любые другие сопутствующие аномалии и пороки развития [5-7, 14-16, 25, 26].

Инвазивная ангиография с проведением прямой портографии с окклюзионной пробой является "золотым" стандартом диагностики ВПКШ, позволяющим визуализировать скрытые внутрипеченочные ветви воротной вены, оценить гемодинамику и выбрать верную хирургическую стратегию лечения [13-16].

Таблица 2

Критерии постановки диагноза ЛАГ-ВПКШ

Критерии постановки диагноза ЛАГ-ВПКШ	
1	Наличие прекапиллярной ЛГ по данным катетеризации сердца
2	Визуализация ВПКШ при КТ и/или инвазивной ангиографии
3	Отсутствие других значимых причин или состояний, достоверно ассоциированных с развитием ЛАГ

Примечание: ЛАГ-ВПКШ — легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденным портокавальным шунтом, ЛГ — легочная гипертензия, КТ — компьютерная томография.

Гипераммониемия — увеличение уровня аммиака (NH_3) и (аммония, NH_4^+) в крови >100 мкмоль/л у новорожденных и >50 мкмоль/л у более старших детей и взрослых вследствие нарушения детоксикации аммония в паренхиме печени, является наиболее частым симптомом, выявляемым у 90% детей с ВПКШ [17]. Простой скрининг на уровень аммония в крови натошак позволяет заподозрить аномальное портокавальное шунтирование при отсутствии других причин гипераммониемии. Диагностический поиск ВПКШ, как причины симптомов, следует предпринять у младенцев с гипогликемией или холестазом, у детей старшего возраста при дифференциальной диагностике узлов печени или наличии нейрокогнитивных нарушений. Исключать наличие врожденных мальформаций сосудов портальной системы строго рекомендуется во всех случаях необъяснимой ЛАГ у детей и взрослых [5-7, 17-19].

Критериями постановки диагноза ЛАГ, ассоциированной с ВПКШ (ЛАГ-ВПКШ), являются наличие прекапиллярной ЛГ по данным инвазивной оценки параметров гемодинамики, визуализация ВПКШ при КТ и/или инвазивной ангиографии, отсутствие других значимых причин или состояний, достоверно ассоциированных с развитием ЛАГ (таблица 2).

У большинства пациентов ЛАГ-ВПКШ проявляется на первом или втором десятилетии жизни [4-6, 18-20]. В тяжелых случаях ЛАГ может развиваться в раннем возрасте [8, 12, 13]. У 80% больных ЛГ была первым проявлением, когда основными клиническими симптомами являлись жалобы на одышку, утомляемость, обмороки, а собственно ВПКШ выявляется позднее [18]. Поэтому целевой поиск и исключение мальформаций портальной системы строго показан во всех случаях необъяснимой ЛГ как у детей, так и у взрослых. Вместе с тем, регулярное наблюдение с систематическим мониторингом состояния сердечно-сосудистой и легочной систем у больных с ранее установленным диагнозом ВПКШ является рациональной стратегией и позволяет своевременного выявить сердечно-сосудистые осложнения и назначить их адекватную терапию.

Диагностика ЛАГ включает предварительное обследование, в т.ч. электрокардиографию, эхокардиографию по протоколу ЛГ, рентгенографию грудной клетки, стандартные лабораторные тесты. Диагноз ЛГ и ее гемодинамического класса верифицируется при катетеризации камер сердца. Для исключения других возможных причин ЛАГ проводятся функциональные легочные тесты, КТ-ангиография легких, вентилиционно-перфузионная скintiграфия легких, инвазивная ангиография легких, магнитно-резонансная томография сердца и сосудов с контрастным усилением [1, 2].

Лечение заболевания

Вне зависимости от типа ВПКШ в ведении таких пациентов должна участвовать мультидисциплинарная команда, включающая специалистов по интервенционной радиологии, сосудистых хирургов, кардиологов, гепатологов, неврологов, психиатров и другие медицинские службы, если этого требует клиническая картина пациента.

Своевременное хирургическое лечение ВПКШ является единственно возможным радикальным методом лечения, которое позволяет стабилизировать состояние, предотвратить развитие или уменьшить степень выраженности мультисистемных осложнений. Основная цель лечения ВПКШ состоит в разобщении портального и системного венозного кровотока и защите малого круга кровообращения от предполагаемого основного патогенетического механизма: воздействия портomezентериальной крови, шунтированной в легочный, а затем в системный кровоток [3-7].

Тактика хирургического лечения ВПКШ определяется анатомией порока. Пациентам с аномалией Абернети 2 типа может помочь полное закрытие шунта, в то время как пациенты с пороками развития 1 типа могут быть кандидатами на трансплантацию печени. Всем больным с аномалией Абернети 2 типа и ЛГ показана катетеризация сердца в сочетании с портографией и пробой с баллонной окклюзией шунта. В ряде клиник в качестве критерия для принятия решения о возможности закрытия порока развития предложено выявление внутривенной портальной системы при прямой ангиографии. Критерием операбельности являются результаты тестов на окклюзию с измерением портосистемного градиента [3-5, 10, 11]. При проведении прямой портографии в шунт помещают временный баллон, при этом измеряют давление в воротной вене и в большом круге кровообращения. Если портосистемный градиент не >25 мм рт.ст., баллон оставляют на срок до 3-х сут. При переносимости баллонной окклюзии постоянное закрытие шунта может быть продолжено эндоваскулярным методом, что зависит от анатомических особенностей. Риски данной процедуры заключаются в компрометации портальных коллатералей, кровотоке

в НПВ, печеночных венах или дренаже из других органов, таких как селезенка или почки, миграции устройства в сердце и малый круг кровообращения. Открытая операция рассматривается, если есть противопоказания к интервенционной радиологии. Закрытие ВПКШ следует рассмотреть до того, как пациенту исполнится 2 года, из-за высокого риска развития прогрессирующей ЛАГ и портокавальной энцефалопатии [3, 13, 15-17]. Большая часть пациентов, которым была проведена окклюзия шунта в раннем возрасте, при контрольной катетеризации сердца через 12 мес. после операции показали снижение или нормализацию давления в легочной артерии и ЛСС [3, 11, 12]. При более поздней диагностике показана комбинированная тактика: сочетание хирургического лечения ВПКШ и медикаментозной терапии. Пациентам с верифицированной прекапиллярной ЛГ на фоне ВПКШ следует рассмотреть как можно более раннее назначение ЛАГ-специфической терапии, объем которой (моно-, двойная или тройная) определяется на основании результатов стратификации риска неблагоприятных событий, включая летальность [1, 2].

В случае, если признаки легочной васкулопатии выявлены, любому хирургическому лечению ВПКШ должно предшествовать таргетная ЛАГ-специфическая терапия из-за риска периоперационных осложнений [18-20, 27]. Показания к трансплантации печени при ППГ включают печеночную энцефалопатию, неподдающуюся медикаментозному лечению, опухоли печени, такие как гепатобластома, фокальная узловая гиперплазия и сопутствующие пороки развития, такие как атрезия желчевыводящих путей. Оценка рисков периоперационных осложнений включает параметры гемодинамики (таблица 3) [28]. Если риск периоперационной летальности составляет 50%, трансплантацию печени следует рассматривать с осторожностью. Для улучшения гемодинамики следует проводить предварительное медикаментозное лечение ЛАГ-специфическими препаратами. Если целевые показатели низкого риска будут достигнуты, процедура трансплантации печени может быть рассмотрена. Проведение операции строго противопоказано при оценке риска периоперационной летальности в 100%.

По сравнению с идиопатической ЛАГ пациенты с ППГ имеют худшую выживаемость. В отсутствие лечения прогноз заболевания неблагоприятный. Пятилетняя выживаемость интактных взрослых пациентов с ППГ составляет всего 14,2% [21]. У детей длительные наблюдения ППГ, включая ЛАГ-ВПКШ, ограничены описаниями нескольких случаев, где 3-летняя летальность составила 60% [29]. Ключевыми факторами гибели детей в этих группах были поздняя диагностика и монотерапия ЛАГ-специфическими препаратами. Напротив,

раннее и агрессивное лечение с применением комбинированной ЛАГ-специфической терапии значительно улучшало прогноз заболевания.

В настоящее время при ППГ используются все виды терапии ЛАГ, однако рекомендации основаны на ограниченном уровне доказательств из небольших серий случаев, ретроспективных исследований и мнений экспертов, поскольку пациенты с ППГ исключались из большинства контролируемых исследований по ЛАГ-терапии. Из-за опасений потенциальной гепатоксичности пациенты с ППГ были исключены из клинических исследований антагониста рецепторов эндотелина (АРЭ) бозентана, и врачи неохотно назначали препарат пациентам с циррозом печени. Однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейское агентство по оценке лекарственных средств одобрили бозентан для лечения всех форм ЛАГ, не исключая конкретно ППГ, при условии стабильной функции печени.

Небольшое наблюдение в 2005г 11 больных с ППГ, принимавших бозентан в течение одного года, показало, что он улучшает гемодинамику (давление в правом предсердии, срДЛА, ЛСС, функцию сердца), а также функциональные показатели, при этом препарат хорошо переносился всеми пациентами, признаков лекарственного поражения печени не было [30]. В последующем в исследовании эффективности и безопасности бозентана у пациентов ППГ в 2013г эффективность препарата была подтверждена, однако, у 5,5% пациентов выявлено 3-кратное повышение уровня трансаминаз, что явилось причиной его отмены [31].

В многоцентровом открытом 24-нед. наблюдении 31 взрослого пациента с ППГ было показано, что амбризентан улучшает гемодинамику (давление в правом предсердии, срДЛА, функцию миокарда), а также функциональные показатели [32]. Наиболее убедительные доказательства эффективности таргетной терапии при ППГ получены из рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного многоцентрового исследования PORTICO (PORTopulmonary Hypertension Treatment with maCitentan — a randomized Clinical Trial) с использованием АРЭ мацитентана в дозе 10 мг ежедневно в течение 12 нед. [33]. На сегодняшний день это единственное рандомизированное контролируемое исследование, показывающее преимущества лечения именно у пациентов с ППГ с тяжелым прекапиллярным компонентом (иЛСС ≥ 4 Ед. Вуда). Была достигнута первичная конечная точка в виде значительного снижения ЛСС (на 35%) и многочисленные вторичные конечные точки, в т.ч. улучшение срДЛА и функции сердца при хорошем профиле безопасности для печени на фоне терапии мацитентаном. Не выявлено су-

Таблица 3

Риски периоперационной летальности у пациентов с ППГ при трансплантации печени [28]

Риск периоперационной летальности	Критерии
Низкий	срДЛА <35 мм рт.ст., ЛСС <3 Ед. Вуда
Риск 50%	срДЛА 35-50 мм рт.ст., ЛСС >3 Ед. Вуда
Риск 100%	срДЛА >50 мм рт.ст.

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия, ППГ — портопультальная легочная гипертензия, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

ществленных различий между группами в дистанции при тесте 6 минутной ходьбы, ФК и уровнях N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Небольшие неконтролируемые исследования эффективности ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа при ППГ продемонстрировали улучшение показателей легочной гемодинамики (давление в правом предсердии, срДЛА, ЛСС, сердечная функция), переносимости физической нагрузки и уровней BNP и NT-proBNP без каких-либо нежелательных эффектов [34, 35]. В небольшой подгруппе больных с ППГ, включенных в исследование PATENT-1 (Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, Multi-national Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension), применение риоцигуата, стимулятора растворимой гуанилатциклазы, приводило к улучшению гемодинамики (ЛСС и сердечного выброса), ФК и уровня NT-proBNP [36].

Синтетические аналоги эндогенного простаглицлина считаются наиболее эффективными препаратами для таргетной терапии всех типов ЛАГ. Внутривенные аналоги эндогенного простаглицлина исторически были первой группой ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ППГ. При ЛГ от умеренной до тяжелой непрерывная инфузия приводила к значительному улучшению (как остроуму, так и долгосрочному) параметров легочной сосудистой гемодинамики (срДЛА, ЛСС, сердечного выброса) у небольшой группы пациентов с ППГ [37]. Однако 60% больных из тяжелой группы погибли. Последующие наблюдения показали лучшую долгосрочную эффективность непрерывной внутривенной терапии ППГ простаноидами, позволяющей пережить трансплантацию печени [38]. К сожалению, этот эффект не наблюдался у ингаляционного простаноида илопроста. Лечение не приводило к каким-либо заметным изменениям в тяжести гемодинамических нарушений (срДЛА, ЛСС, сердечный выброс) у пациентов с ППГ, и остается неясным, зависят ли положительные эф-

фекты терапии простациклином при ППГ от пути введения [39].

Клинические исследования, направленные на изучение эффективности и/или безопасности агониста рецепторов простациклина селексиапа при лечении ППГ не проводились. Данная группа ЛАГ относилась к критериям исключения в исследовании GRIPHON (the Prostacyclin (PGI₂) Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension). В литературе описаны единичные применения этого препарата у детей и молодых взрослых с ППГ при переходе от внутривенных простаноидов. Наилучшие результаты получены при применении комбинированной терапии селексиапом в комбинации с АРЭ и ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа [40].

Основа успешной стратегии ведения всех типов ППГ, включая ЛАГ-ВПКШ, заключается в сочетании адекватной тяжести медикаментозной терапии и хирургического лечения с обязательным расчетом периоперационного риска.

Заключение

Врожденные портосистемные шунты все чаще признаются в мире в качестве редкой, но потенциально излечимой причины ППГ. Своевременная их хирургическая коррекция позволяет избежать тяжелых мультисистемных осложнений, включая ЛАГ.

Литература/References

1. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension. The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(9):879-901. doi:10.1016/j.healun.2019.06.022.
2. Miklashevich IM, Gorbachevsky SV. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary hypertension in children: A Guide*. Moscow: Limited Liability Company "Aktelion Pharmaceuticals", 2013. p. 57-87. (In Russ.) Миклашевич И. М., Горбачевский С. В. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия. Легочная гипертензия у детей: Руководство. Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Актеллион Фармасьютикалз", 2013. с. 57-87. ISBN 978_5_9905090.
3. Uike K, Nagata H, Hirata Y, et al. Effective shunt closure for pulmonary hypertension and liver dysfunction in congenital portosystemic venous shunt. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(4):505-11. doi:10.1002/ppul.23944.
4. Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich JM, et al. Portopulmonary Hypertension in Liver Disease Presenting in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(3):346-54. doi:10.1097/MPG.0000000000000821.
5. Lambert V, Ladarre D, Fortas F, et al. Cardiovascular disorders in patients with congenital portosystemic shunts: 23 years of experience in a tertiary referral centre. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114(3):221-31. doi:10.1016/j.acvd.2020.10.003.
6. Baiges A, Turon F, Simón-Talero M, et al. Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study. *Hepatology*. 2020;71(2):658-69. doi:10.1002/hep.30817.
7. Sokollik C, Bandsma RH, Gana JC, et al. Congenital portosystemic shunt: characterization of a multisystem disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):675-81. doi:10.1097/MPG.0b013e31828b3750.
8. Bernard O, Franchi-Abella S, Branchereau S, et al. Congenital portosystemic shunts in children: recognition, evaluation, and management. *Semin Liver Dis*. 2012;32(4):273-87. doi:10.1055/s-0032-1329896.
9. Abernethy J. Account of Two Instances of Uncommon Formation in the Viscera of the Human Body: From the Philosophical Transactions of the Royal Society of London. *Med Facts Obs*. 1797;7:100-8.
10. Tkacheva AA, Valieva ZS, Zorin AV, et al. The case report of Abernethy malformation type Ib in an adult patient with pulmonary arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2023;20(2):29-36. (In Russ.) Ткачёва А. А., Валиева З. С., Зорин А. В. и др. Клинический случай мальформации Абернети Ib типа у взрослой пациентки с легочной артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2023;20(2):29-36. doi:10.38109/2075-082X-2023-1-29-36.
11. Blanc T, Guerin F, Franchi-Abella S, et al. Congenital portosystemic shunts in children: a new anatomical classification correlated with surgical strategy. *Ann Surg*. 2014;260(1):188-98. doi:10.1097/SLA.0000000000000266.
12. Morgan G, Superina R. Congenital absence of the portal vein: two cases and a proposed classification system for portosystemic vascular anomalies. *J Pediatr Surg*. 1994;29(9):1239-41. doi:10.1016/0022-3468(94)90812-5.
13. DiPaola F, Trout AT, Walther AE, et al. Congenital Portosystemic Shunts in Children: Associations, Complications, and Outcomes.

- Dig Dis Sci. 2020;65(4):1239-51. doi:10.1007/s10620-019-05834-w.
14. Bahadori A, Kuhlmann B, Debray D, et al. Presentation of Congenital Portosystemic Shunts in Children. *Children* (Basel). 2022;9(2):243. doi:10.3390/children9020243.
15. Guérin F, Franchi Abella S, McLin V, et al. Congenital portosystemic shunts: Vascular liver diseases: Position papers from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFLF), and ERN-rare liver. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(4):452-9. doi:10.1016/j.clinre.2020.03.004.
16. Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(9):1612-21. doi:10.3174/ajnr.A1139.
17. Takama Y, Nakamura T, Santo K, et al. Liver resection for a congenital intrahepatic portosystemic shunt in a child with hyperammonemia and hypermanganesemia: a case report. *Surg Case Rep*. 2020;6(1):73. doi:10.1186/s40792-020-00838-5.
18. Ohno T, Muneuchi J, Ihara K, et al. Pulmonary hypertension in patients with congenital portosystemic venous shunt: a previously unrecognized association. *Pediatrics*. 2008;121(4):e892-9. doi:10.1542/peds.2006-3411.
19. Wu J, Lu Y, Zhao W, et al. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of pulmonary arterial hypertension secondary to congenital portosystemic shunts. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):929-36. doi:10.1007/s00431-020-03817-y.
20. Bobhate P, Garg S, Sharma A, et al. Congenital extrahepatic portocaval malformation: Rare but potentially treatable cause of pulmonary hypertension. *Indian Heart J*. 2021;73(1):99-103. doi:10.1016/j.ihj.2020.12.015.
21. Takahashi Y, Yamamoto K, Sakao S, et al. The clinical characteristics, treatment, and survival of portopulmonary hypertension in Japan. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):89. doi:10.1186/s12890-021-01452-3.
22. Henkel M, Paquet KJ, Rühl U. Zum Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertonie und portaler Hypertension — zwei Kasuistiken von unterschiedlichen Formen von präsinusoidaler portaler Hypertension [Correlation between pulmonary hypertension and portal hypertension — 2 case reports of different forms of pre-sinusoidal portal hypertension]. *Leber Magen Darm*. 1994;24(1):10-4. (In German)
23. Thenappan T, Khoruts A, Chen Y, et al. Can intestinal microbiota and circulating microbial products contribute to pulmonary arterial hypertension? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(5):H1093-101. doi:10.1152/ajpheart.00416.2019.
24. Swamy M, Zakaria AZ, Govindasamy C, et al. Effects of acute ammonia toxicity on nitric oxide (NO), citrulline-NO cycle enzymes, arginase and related metabolites in different regions of rat brain. *Neurosci Res*. 2005;53(2):116-22. doi:10.1016/j.neures.2005.06.005.
25. Nacif LS, Paranaguá-Vezozzo DC, Galvão FH, et al. Significance of CT scan and color Doppler duplex ultrasound in the assessment of Abernethy malformation. *BMC Med Imaging*. 2015;15:37. doi:10.1186/s12880-015-0079-7.
26. Alonso-Gamarrá E, Parrón M, Pérez A, et al. Clinical and radiologic manifestations of congenital extrahepatic portosystemic shunts: A comprehensive review. *RadioGraphics*. 2011;31(3):707-22. doi:10.1148/rg.313105070.
27. Miklashevich IM, Shkolnikova MA, Gorbachevsky SV, et al. Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(2):101-24. (In Russ.) Миклашевич И.М., Школьников М.А., Горбачевский С.В. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(2):101-24. doi:10.15829/1728-8800-2018-2-101-124.
28. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016;100(7):1440-52. doi:10.1097/TP.0000000000001229.
29. Joye R, Lador F, Aggoun Y, et al. Outcome of paediatric portopulmonary hypertension in the modern management era: A case report of 6 patients. *J Hepatol*. 2021;74(3):742-7. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.039.
30. Hoeper MM, Halank M, Marx C, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25(3):502-8. doi:10.1183/09031936.05.00080804.
31. Savale L, Magnier R, Le Pavéc J, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41(1):96-103. doi:10.1183/09031936.00117511.
32. Preston IR, Burger CD, Bartolome S, et al. Ambrisentan in portopulmonary hypertension: A multicenter, open-label trial. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):464-72. doi:10.1016/j.healun.2019.12.008.
33. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(7):594-604. doi:10.1016/S2213-2600(19)30091-8.
34. Fisher JH, Johnson SR, Chau C, Kron AT, Granton JT. Effectiveness of phosphodiesterase-5 inhibitor therapy for portopulmonary hypertension. *Can Respir J*. 2015;22(1):42-6. doi:10.1155/2015/810376.
35. Reichenberger F, Voswinkel R, Steveling E, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28(3):563-7. doi:10.1183/09031936.06.00030206.
36. Cartin-Ceba R, Halank M, Ghofrani HA, et al. Riociguat treatment for portopulmonary hypertension: a subgroup analysis from the PATENT-1/-2 studies. *Pulm Circ*. 2018;8(2):2045894018769305. doi:10.1177/2045894018769305.
37. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 1999;30(3):641-8. doi:10.1002/hep.510300307.
38. Fix OK, Bass NM, De Marco T, et al. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl*. 2007;13(6):875-85. doi:10.1002/lt.21174.
39. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1096-102. doi:10.1183/09031936.00032407.
40. Parikh KS, Doerfler S, Shelburne N, et al. Experience in Transitioning From Parenteral Prostacyclins to Selexipag in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;75(4):299-304. doi:10.1097/FJC.0000000000000800.