

Лёгочная артериальная гипертензия как ведущий признак ряда редких заболеваний

Цаллагова З.С., Лазуткина В.К.

Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, г. Москва

Резюме

Цель работы - сопоставление рентгенологических и морфологических изменений в легких при таких редких заболеваниях, как первичная (идиопатическая) легочная гипертензия, легочная вено-окклюзионная болезнь, легочный капиллярный гемангиоматоз, ведущим проявлением которых явилась легочная артериальная гипертония.

Материал и методы: проанализированы результаты традиционного рентгенологического и морфологического исследований 78 больных (49 женщин и 29 мужчин (средний возраст 33±4,2 лет).

Результат: рентгенологически выявлено несколько типов изменения легочного рисунка в виде: диффузного его обеднения; обеднения только на периферии при сохранении его в центральных отделах; своеобразного «хаотического» строение - петлистость, сетчатость в центральных отделах, с сохранением, но некоторым обеднением, на периферии. Легочный ствол и нисходящая ветвь правой легочной артерии были расширены. Размеры сердца умеренно увеличены.

Изредка легочный рисунок не был изменен, отсутствовали и проявления легочной артериальной гипертензии, что затрудняло прижизненную диагностику заболевания.

Морфологическая верификация диагноза осуществлялась по данным аутопсии: наличие как избытка тонкостенных капиллярно-венулярных сосудов с их пролиферацией в стенку ветвей легочных артерий и вен, бронхиол и альвеол, так и участков облитерированных сосудов с плексиформным или тромбэмболическим типом поражения.

Ключевые слова: первичная легочная гипертензия, легочный рисунок, пролиферация сосудов, морфологический тип, вено-окклюзионная болезнь, легочный капиллярный гемангиоматоз.

Pulmonary arterial hypertension as a chief sign rows rare diseases

Tsallagova Z.S., Lazutkina V.K.

Federal State Establishment “Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Rosmedtechnology Department”, Moscow

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex of Rosmedtechnology Department, Moscow

Summary

Aim: comparative analysis of roentgenological and morphological symptomatologies of such rare medical condition as primary idiopathic pulmonary hypertension, pulmonary vein-occlusion disease, pulmonary capillary hemangiomas with the chief sign – pulmonary arterial hypertension.

Material and methods: x-ray and morphological data of 78 patients was analysed (49 female and 29 male; mean age: 33±4,2)

Results: Several patterns of pulmonary vascularity changes were identified: patients had diffuse vascular abnormalities (oligemia and rapidly tapering vessels); patients had only peripheral vascular abnormalities, pulmonary vasculature pattern in the central lung zone was not modified; pulmonary peripheral vasculature remained intact in cases with peculiar “chaotic” pattern in the form of reticulation and looping. Pulmonary trunk and right descending branch of pulmonary artery dilation, moderate cardiomegaly. The series cases were characterised by the absence of manifestations of pulmonary vasculature and hypertension, which complicated life-time diagnosis of the condition. Morphological verification of the diagnosis was based on autopsy findings: presence both, surplus of thin-walled capillary-sized vessels that proliferated the adventitia of pulmonary arteries and veins, bronchioles and alveolus, and foci of the obliterated vessels with plexiform or thromboembolic types lesion.

Key words: primary pulmonary hypertension, pulmonary vasculature, vessel proliferation, morphological types, pulmonary vein-occlusion disease, pulmonary capillary hemangiomas

Оглавление:

Введение

Цель работы

Материалы и методы

Результаты и обсуждение

Список литературы

Введение

В настоящее время кардиологи различных стран уделяют пристальное внимание проблеме изучения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Этим объясняется интерес и к четырем морфологическим типам таких заболеваний, как плексогенная легочная артериопатия (ПЛА), рецидивирующая легочная тромбэмболия (РЛТ), легочная вено-окклюзионная болезнь (ВОБ) и легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ), которые характеризуются поражением мелких легочных вен и артерий и сопровождаются легочной артериальной гипертензией [10,19]. При этом их рентгенологическая картина весьма схожа между собой, проявляется несколькими основными типами изменения легочного рисунка и не зависит от их патоморфологических форм. Ранее все эти заболевания рассматривались как формы первичной легочной гипертензии (ПЛГ), но на основании решения Международного симпозиума в г.Эвиане (Франция, 2003г.) по новой классификации врожденных и приобретенных заболеваний, сопровождающихся проявлениями легочной артериальной гипертензии, легочный капиллярный гемангиоматоз и вено-окклюзионная болезнь рассматриваются как отдельные нозологические формы [10,13,14,16]. Под «истинной» идиопатической первичной легочной гипертензией принято понимать лишь рецидивирующую легочную тромбэмболию и плексогенную легочную артериопатию. Это не столько связано с клиническими проявлениями заболеваний, как заключается в их прогнозе, а так же в различных подходах к терапии при явлениях легочной гипертензии (ЛГ).

Идентичность клинико-рентгенологической картины этих заболеваний затрудняет их первичную и дифференциальную диагностику. Диагноз можно поставить только тогда, когда при наличии легочной гипертензии не найдено других причин для повышения давления в малом круге кровообращения. Даже на последних стадиях признаки заболеваний могут быть спутаны с другими нозологическими формами, поражающими сердце и легкие. Окончательная верификация диагноза требует микроскопического исследования паренхимы легких.

Диагноз легочной гипертензии устанавливается при катетеризации правых отделов сердца, когда среднее давление в стволе легочной артерии (ЛА) превышает 25 мм рт. ст. в

покое и 30 мм рт. ст. при нагрузке (нормальное давление заклинивания легочной артерии до 10-12 мм рт.ст.), а также отсутствуют заболевания, вторично приводящие к развитию легочной гипертензии: врожденные и приобретенные пороки сердца - дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородок, стеноз и/или недостаточность митрального клапана; заболевания легких, тромбэмболии и деструкции легочных артерий; коллагенозы и васкулиты; отсутствуют факторы токсического воздействия.

Цель работы

Целью нашей работы явилось сопоставление рентгенологических и морфологических изменений в легких при выше указанных редких заболеваниях, ведущим проявлением которых явилась легочная артериальная гипертензия.

Материалы и методы

Проанализированы результаты традиционного рентгенологического и морфологического исследований 78 больных (49 женщин и 29 мужчин, средний возраст $33 \pm 4,2$ лет). Обследование включало полипозиционную рентгенографию органов грудной полости в четырех стандартных проекциях с определением размеров сердца – кардиоторакального индекса и относительного объема сердца, а так же таких критериев гиперволемии, как: увеличение коэффициента Мура; увеличение поперечника правой и левой ветвей легочной артерии; расширение магистральных ветвей легочной артерии. Степень углубленности и детальности исследования зависела от конкретного случая. Для эффективной оценки рентгеновской картины изображения сердца и легких соблюдали необходимую стандартизацию физико-технических условий и методических приемов. Морфологическая диагностика основывалась на анализе пункционного или секционного материала.

Результаты и обсуждение

При плексогенной легочной артериопатии (ПЛА), частота которой по данным различных авторов составляет от 28 до 71% от всех случаев ЛГ, болеют преимущественно лица молодого возраста и чаще женщины. Процесс начинается с артерий мышечного типа и

артериол легких и проявляется развитием гипертрофии средней оболочки артерий и мускуляризация (образование средней мышечной оболочки) артериол. С течением времени происходят изменения также и в интима. Сначала вследствие пролиферации клеточных элементов возникает ее обратимое утолщение, вскоре переходящее в необратимые изменения - концентрический фиброз и фиброэластоз. Наряду с концентрическим фиброзом интимы, в ряде случаев полностью закрывающем просвет сосуда, могут определяться плексогенные или плексиформные структуры, давшие название этому морфологическому типу [1].

Рецидивирующая легочная тромбоэмболия (РЛТ) встречается в 20-51 % случаев легочной гипертензии и характерна для пациентов более старших возрастных групп, определяется с одинаковой частотой как у женщин, так и у мужчин. При РЛТ основные морфологические изменения так же связаны с обструктивными поражениями легочных артерий мышечного типа и артериол. Но эти изменения представляют собой тромбы на различных стадиях организации, что говорит о рецидивирующем характере данной патологии. Плексиформные изменения отсутствуют, однако некоторые организованные тромбы трудно отличить от данного вида изменений. Гипертрофия средней оболочки артерий мышечного типа является наиболее выраженным вторичным проявлением болезни, хотя степень ее меньше, чем при ПЛА. При рецидивирующей легочной тромбоэмболии также не обнаруживаются пролиферирующие альвеолярные капилляры, в то время как наиболее частой морфологической находкой являются тромботические или посттромботические поражения мелких легочных артерий. В отличие от чрезвычайно многообразной микроскопической картины мелких легочных артерий изменения паренхимы легких практически отсутствуют, что является одним из дифференциально-диагностических признаков ПЛГ [1].

Нередко различить РЛТ и ПЛА бывает трудно, так как у некоторых пациентов встречаются гистологические признаки обеих форм, поэтому американские патологи объединили РЛТ и ПЛА в одну группу, названную первичной легочной артериопатией [10].

В большинстве случаев (89,1%) рентгенологическая картина ПЛГ характеризовалась вариабельностью изменений легочного рисунка разной степени выраженности.

У 17 больных – определялось двустороннее, симметричное повышение прозрачности легочных полей за счет частичного или полного исчезновения сосудистых теней. Заметно уменьшен калибр артериальных сосудов, они в виде узких теней отходили от расширенной части нисходящей ветви правой легочной артерии (ЛА), ширина которой составляла $2,7 \pm 0,4$ см (норма – до 1,6см), поэтому «хвостовая» часть корня была резко сужена. Вены также заметно уменьшены в диаметре. У 2-х больных отмечено аневризматическое расширение обызвествленного по контуру ствола и правой ветви ЛА. На обзорной рентгенограмме по левому контуру сердечно-сосудистой тени значительно выбухала 2-ая дуга, соответствующая стволу ЛА, коэффициент Мура составил 39% (норма – до 30%). Следствием гипертрофии путей оттока правого желудочка являлось увеличение до $7,8 \times 0,9$ см (норма не более $5,0 \times 0,5$ см) конуса легочной артерии, определяемого на правой кривой рентгенограмме по переднему контуру сердечно-сосудистой тени. Левые отделы сердца не были увеличены, относительный объем сердца (ОС) равнялся $575 \pm 9,0$ см³/м² (норма до 540 см³/м²).

Патоморфологическим эквивалентом обеднения сосудистого рисунка в периферических отделах легочных полей явилось сужение мелких ветвей легочных артерий - артериол. Это связано с уменьшением их просвета и утолщением стенки.

Второй вариант изменений (24 больных) - легочный рисунок обеднен преимущественно на периферии, ветвление сосудов равномерное, калибр их в средних отделах незначительно уменьшен. В трети наблюдений в нижней доле правого легкого имел место симптом перепада диаметра легочных артерий от широких сегментарных в суженные субсегментарные. Ширина правой ветви легочной артерии увеличена – $2,3 \text{ см} \pm 0,2$ см, симптом «обрубленности» корня менее выражен, чем в предыдущей группе, коэффициент Мура – 37%. В 2-х случаях тень аневризматически расширенной ЛА отличалась высокой интенсивностью, что было обусловлено наличием в ее просвете тромба. Гипертрофия путей оттока правого желудочка выражалась увеличением размеров конуса легочной артерии до $6,3 \times 0,7$ см; размеры сердца нормальные – ОС- $501 \pm 10,4$ см³/м².

При третьем варианте (24 чел.) рентгенологические изменения характеризовались своеобразностью изменений в виде «хаотичности» легочного рисунка, преимущественно

центрально расположенной, преобладающей в нижних и средних отделах легких. Периферические отделы легких были обеднены. Значительное количество множественных мелких петлистых деталей придавало легочному рисунку характер кольцевидных образований, соответствующих, в основном, артериям, хотя такая же картина могла быть обусловлена процессами уплотнения перибронхиальной и собственно межуточной ткани легкого. Следовательно, анатомическим субстратом измененного легочного рисунка, помимо сосудов, могли являться измененные мелкие бронхи. В плане дифференциальной диагностики отличительным признаком сосудистой структуры изменений служила как четкость контуров теней, так и наличие на их фоне участков более высокой интенсивности. Ширина правой легочной артерии была в пределах $2,0 \pm 0,5$ см, у 3 пациентов корень был аневризматически расширен, а высокая интенсивность его тени наводила на мысль о наличии тромба в легочной артерии. Коэффициент Мура равен 38%, пути оттока из правого желудочка составили $6,0 \times 0,7$ см. ОС был не увеличен - в среднем $542 \pm 8,5$ см³/м².

У 8 больных легочный рисунок не был изменен и прослеживался до плащевого слоя легких. При том, что диаметр правой ветви легочной артерии не превышал 1,5 см, коэффициент Мура был равен 32%, а путь оттока из правого желудочка составил $6,0 \times 0,5$ см. Размеры сердца оставались на нормальных значениях, ОС = $419 \pm 3,2$ см³/м².

Сопоставление морфологических и рентгенологических данных выявило, что при плексогенной форме ПЛГ чаще встречался 1 или 2 тип изменений (31,3 и 42,5 %). В тоже время для тромбэмболической формы наиболее характерна «хаотическая перестройка» легочного рисунка по 3 типу (53,9%).

Вено-окклюзионная болезнь (ВОБ) относится к одному из наиболее редких заболеваний сердечно-сосудистой системы. В литературе описано не более 100 случаев этой патологии [3, 4]. В последнее десятилетие вследствие агрессивности течения и плохого прогноза она рассматривается как отдельная нозологическая форма. Заболевание не имеет ни половой, ни возрастной зависимости и может встречаться как в раннем детстве, так и у лиц старше 40 лет. По клинической и электрокардиографической картинам, а также по данным катетеризации сердца ВОБ

практически не отличается от других заболеваний с проявлениями артериальной гипертензии.

Наши наблюдения включали 3 случая, которые закончились летальным исходом.

Характерным морфологическим проявлением болезни являлась прогрессирующая обструкция мелких легочных вен и особенно венул, которая выражалась пролиферацией и фиброзом интимы, а так же наличием признаков тромботического поражения. Еще одним морфологическим проявлением ВОБ явилась «артериализация» легочных вен, когда между наружной и внутренней мембранами развивалась мышечная оболочка и данные сосуды с трудом отличались от артерий. В одном случае были поражены только более крупные вены, в двух других – в процесс было вовлечено значительное количество разнокалиберных сосудов. Различалось и состояние легочных артерий, изменения в которых были идентичны изменениям в венах. В двух случаях наряду с гипертрофией средней оболочки в некоторых артериях отмечен выраженный концентрический фиброз, тогда как в третьем случае выявлена лишь гипертрофия медики без изменения внутренней оболочки. Хотя в литературе имеются сведения о тромботических поражениях артерий, в наших наблюдениях свежие тромбы, а так же дилатационные и плексиформные изменения в артериях отсутствовали.

Рентгенологически легочный рисунок был обогащен, характеризовался сетчатостью, петлистостью, тонкотрабекулярностью. Местами визуализировались мелкоочаговые тени, прослеживающиеся до периферии. Обилие их было настолько значительным, что на таком фоне тени более крупных сосудов, в силу известных закономерностей рентгенологической суммации, не дифференцировались. В нижних отделах легочных полей прослеживались изменения, подобные линиям Керли. Следует заметить, что при такой выраженности гемодинамических изменений крупные легочные вены не были расширены. У 2-х больных определялось линейное утолщение по ходу костальной и междолевой плевры, обусловленное субплевральном лимфостазом. Структура корней легких сохранена, они были расширены за счет ствола легочной артерии и ее основных ветвей, в то время как изменений субсегментарных артерий не наблюдалось. Коэффициент Мура соответственно составил 36%, 38% и 40%. Диаметр нисходящей ветви правой легочной артерии колебался от 1,6 до 2,0 см. Ни в одном случае не отмечено также расширения субсегментарных артерий. Систолическая перегрузка правого желудочка на правых косых рентгенограммах

выражалась в гипертрофии его выходного отдела, размеры которого колебались от 6,5x1,0 до 8,0x1,0 см. При этом кардио-торакальный индекс (КТИ) не превышал нормальных значений - 50%. Относительный объем сердца варьировал от 538 см³/м² до 580 см³/м². Левые отделы сердца были не изменены. Во всех случаях отмечалось увеличение правого предсердия и, в меньшей степени, правого желудочка.

Анализ рентгенологических изменений легочного рисунка при вено-окклюзионной болезни весьма затруднителен. Не подлежит сомнению, что в основе субстрата описанных изменений лежат процессы, касающиеся как кровеносных сосудов, так и собственно межуточной ткани легкого, о чем свидетельствовало отсутствие у части сосудистых теней четкости контуров, расцененное как периваскулярный отек легочной ткани. При этом следует помнить о сходстве рентгеновского изображения уплотненной межуточной ткани и расширенных мелких сосудов.

По рентгенограммам дифференциальную диагностику ВОБ необходимо было проводить с проявлениями митрального стеноза, так как в том и в другом случае имеются рентгенологические признаки посткапиллярной формы легочной артериальной легочной гипертензии. Однако, если пусковым механизмом в ее развитии при митральном стенозе служит увеличение левого предсердия, то при веноокклюзионной болезни - изменение вен и венул. Как в наших наблюдениях, так и по данным литературы, при ВОБ не отмечено увеличения левого предсердия, что являлось одним из патогномоничных признаков веноокклюзионной болезни.

Легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ), описанный впервые в 1978 г. С.Wagenvoort и соавт. [3], также относится к редким заболеваниям. В литературных источниках приведено не более 50 случаев [3,5,12,17,18]. ЛКГ встречается как у детей, так и пожилых людей, преимущественно в возрасте 20-40 лет, с одинаковой частотой как у мужчин, так и женщин. Выживаемость после появления симптомов болезни составляет от 1 до 5 лет.

Наши наблюдения ограничивались двумя случаями, закончившимися летальным исходом.

Этиология ЛКГ неизвестна. Ряд авторов относят его к доброкачественным нематазирующим сосудистым новообразованиям, приводящим к развитию высокой

легочной гипертензии, которая определяет клиническую картину этого заболевания [6, 7, 8,9].

Окончательная верификация диагноза требует микроскопического исследования паренхимы легких с окрашиванием секционного легкого ретикулином. Характерным морфологическим признаком ЛКГ является наличие диффузного избытка тонкостенных сосудов, которые инфильтрируют стенки мелких артерий и вен, а также утолщают стенки альвеол и межальвеолярное пространство [5]. Отличием ЛКГ от других заболеваний, вызывающих увеличение капилляров как, например, некоторые врожденные и приобретенные пороки сердца или вено-окклюзионная болезнь, является инфильтрация других легочных структур, включая стенки больших артерий и вен, внутривдольковые перегородки и бронхи [3]. При этом, при ЛКГ пролиферация капиллярами в пределах альвеолярной перегородки и интерстиция происходит толщиной в 2 слоя клеток [17], в то время как при ВОБ, фиброзе или склерозе мелких внутривдольговых вен определяется вторичная дилатация капилляров и нет очевидных доказательств инфильтрации в другие структуры, а в альвеолярных перегородках обнаруживается только одинарный слой капилляров [2].

При легочном капиллярном гемангиоматозе крайне редко так же встречается инфильтрация капиллярами в перикард, плевру и лимфоузлы средостения [12].

C.White [11] выделяет два типа ЛКГ: кавернозный, встречающийся в детском возрасте и приводящий к смерти от геморрагии, и капиллярный, который наблюдается у подростков и взрослых пациентов и сопровождается развитием легочной гипертензии. У больных с неясным анамнезом и неизвестным заболеванием, сопровождающимся легочной гипертензией, при любом ее проявлении на рентгенограмме или компьютерной томограмме органов грудной клетки в виде интерстициальных изменений или плеврального выпота, наличия линий Керли следует думать о легочном капиллярном гемангиоматозе.

Легочная гипертензия при ЛКГ обусловлена, видимо, целым рядом факторов: "вторичным веноокклюзионным феноменом", являющимся результатом инвазии легочных вен и артерий пролиферирующими альвеолярными капиллярами;

повторными легочными кровотечениями с последующим развитием рубцовой ткани; прогрессирующей облитерацией просвета легочных сосудов вследствие тромбоза [6].

Рентгенологические проявления заболевания неоднозначны и являются примером сложности прижизненной клинико-инструментальной диагностики легочного капиллярного гемангиоматоза, особенно когда в клинической картине у пациентов отсутствуют признаки легочной гипертензии.

По литературным сведениям и одному нашему наблюдению на рентгенограмме органов грудной клетки отмечалось усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, преимущественно в средних отделах легких, сосудистый рисунок прослеживался до периферии, характеризовался пятнистостью. Ствол легочной артерии и нисходящая ветвь правой легочной артерии не были расширены. Сердце в размерах не увеличено, КТИ 35%. Относительный объем сердца составил $535 \pm 5,9 \text{ см}^3/\text{м}^2$, что совпадало с данными White C.W. с соавт. [11], описавших редкие случаи ЛКГ с отсутствием легочной гипертензии и гипертрофии правых отделов сердца.

В другом случае легочный рисунок на периферии легочных полей был обеднен, легочная артерия и ее правая нисходящая ветвь аневризматически расширены. Сердце увеличено в поперечнике, кардио-торакальный индекс составил 61 %; значительно выступал ствол легочной артерии, индекс Мура - 57%. В косых проекциях выявлено увеличение правого желудочка и правого предсердия, гипертрофия путей оттока крови правого желудочка достигала 6,2x 0,8 см; левые отделы сердца не увеличены.

Компьютерная томография легких выявила медиастинальную или корневую аденопатию, увеличение центральных легочных артерий, двухсторонние септальные линейные или очаговые затемнения, центрлобулярные очаговые пятна, фокусные поля в виде «матового стекла» и отсутствие ячеистости [15].

Постановка верифицированного диагноза стала возможной только на основании микроскопического исследования паренхимы легких.

Таким образом, несмотря на неоднозначную рентгенологическую семиотику заболеваний, судя по нашему материалу и литературным сведениям рентгенологическое исследование органов грудной клетки порой являлось наиболее результативным неинвазивным прижизненным диагностическим методом. Для первичной легочной идиопатической

гипертензии, легочной вено-окклюзионной болезни и легочного капиллярного гемангиоматоза свойственно повышение легочно-сосудистого сопротивления, ведущего, в подавляющем числе случаев, к развитию, из-за наличия барьера на уровне мелких ветвей легочной артерии, кардиопульмонального синдрома - гипертрофии правых отделов сердца, наличию центрального артериального типа сердечного застоя со значительным расширением ствола и крупных ветвей легочной артерии, их «обрубленности» на уровне сегментарных ветвей, обеднению легочного рисунка (сосудистого компонента) в латеральных отделах легочных полей

Окончательная верификация диагноза требует микроскопического исследования паренхимы легких.

Список литературы:

1. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия // Москва, «Нолидж» - 1999, С.140.
2. Wagenvoort C.A., Wagenvoort N. The pathology of pulmonary veno-occlusive disease. //Virchows Arch [Pathol. Anat] - 1974; 364:69-79.
3. Wagenvoort C.A., Beetstra A., Spijker J. Capillary hemangiomas of the lungs. // Histopathology.- 1978; 2:401-406.
4. Wagenvoort C.A., Wagenvoort N., Takahashi T. Pulmonary veno-occlusive disease: involment of the pulmory arteries and review of literature.// Human Pathology. - 1985.- vol. 16. P. 1033-1041.
5. Heath D, Reid R. Invasive pulmonary haemangiomas. // Br. J. Dis Chest.- 1985; 79:284-294.
6. Magee F., Wright J.L., Kay M. et al. Pulmonary capillary haemangiomas of the lungs. // Am Rev Resp Dis.- 1985; 132:922 — 925.
7. Vevaina J.R., Mark EJ. Thoracic hemangiomas masquerading as interstitial lung disease // Chest. -1988; 93:657 - 659.
8. Faber C.N, Yousem S.A, Dauber J.H.. Pulmonary capillary hemangiomas //Am. Rev.Respir.Dis. - 1989; 140:808-813.
9. Wagenaar S.S., Mulder J.J., Wagenvoort C.A. Pulmonary capillary haemangiomas diagnosed during life. // Histopathology - 1989; 14:212 - 214.

10. Pietra G., Edwards W., Kay M. et al. Hystopathology of primary pulmonary Hypertension // Circulation. – 1989. – vol. 80. P. 1198-1206
11. White C.W, Sondheimer H.M., Crouch E.C. Treatment of pulmonary hemangiomas with recombinant interferon alfa-2-a // N.Engl.J.Med. - 1989;320:1197-200.
12. Domingo C, Encabo B, Roig J. Pulmonary capillary hemangiomas: report of a case and review of the literature. //Respiration – 1992; 59:178-80
13. Rubin L. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension // Am.J.Cardiol.-1995. – v.75. (suppl.). - P.51A – 54A.
14. Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO Symposium, Evian, France, September 6-10, 1998, World Health Organization.(Eds. By Stuart Rich).
15. Dufour B, Maitre S, Humbert M. High-resolution CT of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomas or pulmonary venoocclusive disease. //Am. J. Roentgenon - 1998;171:1321 -1324.
16. Sean Gaine. Pulmonary Hypertension // JAMA., December 27, - 2000. – vol. 284., – P. 3160-3168.
17. Havlik DM, Massie LW, Williams WL. Pulmonary capillary hemangiomas-like foci. //Am.J.Clin Pathol. - 2000;113:655-662.
18. Unterborn J, Mark E.J. Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises // N Engl. J. Med. - 2000 343:1788-1796.
19. Loscalzo J. Genetic clues to the cause of primary pulmonary. // N. Engl. J.Med.- 2001, Vol.345. P. 367-371.