

# Осъвременена клинична класификация на белодробната хипертония

Д-р Борислав Георгиев, г-р Александър Александров, г-р Елена Костова,  
доц. Нина Гочева

Национална кардиологична болница

Много често в практическата кардиология при поставяне на диагнозата на болните все още се смесват понятията белодробна артериална хипертония и белодробна хипертония. Точната диагноза може да насочи лекарите, проследяващи болните с окончателно поставена диагноза, към етиологията на болестта, алгоритъма на проследяване на болния и правилния избор на терапевтични подходи. Затова в тази статия сме се постарали на базата на публикации и консенсусни документи да представим класификацията на белодробната хипертония.

Смятаме, че в България трябва да се говори за белодробна артериална хипертония, лекарите трябва да се замислят за нейното съществуване, понеже нея я има. Трябва да се търсят активно болните с белодробна артериална хипертония, които не са никак малко, да се диагностицират правилно в центрове с подготвен екип и с диагностични възможности. Ние вече трябва да бъдем наясно, че световната кардиология е тествала много медикаменти, които се прилагат успешно в лечението и доказано удължават живота и подобряват клиничното състояние на тези пациенти.

Целта на клиничната класификация на белодробната хипертония е да обедини различните клинични прояви на заболяването въз основа на сходство в патофизиологичните механизми, клиничната картина и терапевтичния подход. По време на Третия световен симпозиум за белодробна хипертония през 2003 г. съществуващата клинична класификация на белодробната хипертония, приета на предходния Втори световен симпозиум през 1998 г., бе леко променена. На Четвъртия световен симпозиум по белодробна хипертония през 2008 г. бе решено да се запази общата структура на предходните клинични класификации. Промените, извършени на този симпозиум, засегнаха основно група 1 – Белодробна артериална хипертония. Тази група включва пациенти с белодробна артериална хипертония с фамилност и пациенти с идиопатична белодробна артериална хипертония поради мутации (напр. на рецептора за костен морфогенетичен протеин 2, ак-

тивин рецептор-подобна киназа тип 1 и ендоглин). В новата класификация шистозомиазата и хроничната хемолитична анемия са представени като отделни заболявания в подгрупата на белодробна артериална хипертония, асоциирана с установени заболявания. Бе взето решение белодробната венооклузивна болест и белодробната капилярна хемангиоматоза да бъдат поставени в отделна група, различна, но много сходна с група 1 (под наименованието група 1'). Група 1 стана по-хомогенна.

Класификацията на белодробната хипертония претърпя редица изменения от първоначалния ѝ вид, предложен през 1973 г. на Международната конференция за първична белодробна хипертония, организирана от Световната здравна организация. Първоначалната класификация включваше само 2 категории – първична белодробна хипертония и вторична белодробна хипертония, в зависимост от наличието или отсъствието на етиологични или рисков фактори. 25 години по-късно Вторият световен симпозиум по белодробна артериална хипертония бе проведен в Евиан, Франция. Класификацията от Евиан има за цел да диференцира белодробната хипертония въз основа на общите патофизиологични механизми, клинична картина и терапевтични възможности. Тази класификация е по-разширена, съдържа 5 основни категории и позволява на изследователите да провеждат клинични проучвания в добре дефинирана група от пациенти със сходна патогенеза на заболяването. Това доведе до провеждането на много клинични проучвания и одобрението на различни медикаменти за лечение на белодробната артериална хипертония.

Третият световен симпозиум по белодробна артериална хипертония бе проведен във Венеция, Италия, 5 години по-късно. На този форум бе преразгледана приложимостта на Евианската класификация и бяха извършени някои промени. Най-значимата сред тях бе изоставянето на термина първична белодробна хипертония и замяната му с идиопатична белодробна артериална хипертония (ИБАХ); с фамилна белодробна

артериална хипертония при наличие на фамилна анамнеза за БАХ или БАХ, асоциирана с друго заболяване – съединително-тъканно заболяване или HIV. Въпреки че терминът първична белодробна хипертония бе навлязъл широко в литературата след първото му приложение през 1951 г., стана ясно, че патологичните промени и отговорът към терапията са много сходни при няколко състояния. Терминът „вторична белодробна хипертония“ бе изоставен на Евианската конференция, тъй като с нищо не подпомага диагностиката и терапията на заболяванията (табл. 1). Друга важна промяна, извършена на Венецианската конференция, бе преместването на белодробната вено-оклузивна болест и белодробната капилярна хемангиоматоза в отделна подкатегория на БАХ. Тези две нозологични единици показват много сходни характеристики, а така също и някои сходства с БАХ.

На Четвъртия световен симпозиум по белодробна хипертония, проведен в Дана Пойнт, Калифорния, бяха извършени леки промени на предходната класификация.

<p><b>1. Белодробна артериална хипертония (БАХ)</b> Идиопатична (ИБАХ) Фамилна (ФБАХ) Асоциирана с:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Колагенна съдова болест</li> <li>■ Конгенитален сърдечно-белодробен шънт</li> <li>■ Портална хипертония</li> <li>■ HIV-инфекция</li> <li>■ Медикаменти и токсини</li> </ul> <p>Други – тиреоидни заболявания, нарушение на гликогенното отлагане, болест на Гоше, наследствена хеморагична телеангиектазия, хемоглобинопатии, миелопролиферативни заболявания, спленектомия</p> <p>Асоциирана със сигнификантно венозно или артериално засягане</p> <p>Белодробна венооклузивна болест Белодробна капилярна хемангиоматоза Персистираща белодробна хипертония на новороденото</p>
<p><b>2. Белодробна хипертония с левостранно сърдечно заболяване</b></p> <p>2.1. Левостранно предсърдно или камерно заболяване на сърцето</p> <p>2.2. Левостранно клапно заболяване на сърцето</p>
<p><b>3. Белодробна хипертония, асоциирана с белодробно заболяване и/или хипоксемия</b></p> <p>3.1. Хронична обструктивна белодробна болест</p> <p>3.2. Интерстициална белодробна болест</p> <p>3.3. Сънни нарушения на дишането</p> <p>3.4. Алвеоларна хиповентилация</p> <p>3.5. Хронична експозиция на висока надморска височина</p> <p>3.6. Нарушения на развитието</p>
<p><b>4. Белодробна хипертония, дължаща се на хронична тромботична и/или емболична болест</b></p> <p>4.1. Тромбемболична обструкция на проксималните белодробни артерии</p> <p>4.2. Тромбемболична обструкция на дисталните белодробни артерии</p> <p>4.3. Нетромботичен белодробен емболизъм – тумори, паразити, чужди тела</p>
<p><b>5. Разни</b></p> <p>Саркоидоза, хистиоцитоза Х, лимфангиоматоза, компресия на белодробните съдове (агенопатия, тумори, фиброзиращ медиастинит)</p>

Табл. 1. Венецианска клинична класификация на белодробната хипертония (2003)

<p><b>1. Белодробна артериална хипертония (БАХ)</b></p> <p>1.1. Идиопатична (ЕБАХ)</p> <p>1.2. Наследствена</p> <p>1.2.1. BMPR2</p> <p>1.2.2. ALK1, ендоглин (с или без наследствена хеморагична телеангиектазия)</p> <p>1.2.3. Неизвестна</p> <p>1.3. Индуцирана от медикаменти и токсини</p> <p>1.4. Асоциирана с:</p> <p>1.4.1. Съединително-тъканна болест</p> <p>1.4.2. HIV-инфекция</p> <p>1.4.3. Портална хипертония</p> <p>1.4.4. Конгенитални сърдечни заболявания</p> <p>1.4.5. Шистозомиаза</p> <p>1.4.6. Хронична хемолитична анемия</p> <p>1.5. Персистираща белодробна хипертония на новороденото</p>
<p><b>1'. Белодробна венооклузивна болест (БВОВ) и/или белодробна капилярна хемангиоматоза (БКХ)</b></p>
<p><b>2. Белодробна хипертония с левостранно сърдечно заболяване</b></p> <p>2.1. Систолна дисфункция</p> <p>2.2. Диастолна дисфункция</p> <p>2.3. Клапни заболявания</p>
<p><b>3. Белодробна хипертония, асоциирана с белодробно заболяване и/или хипоксемия</b></p> <p>3.1. Хронична обструктивна белодробна болест</p> <p>3.2. Интерстициална белодробна болест</p> <p>3.3. Други белодробни заболявания със смесен рестриктивно-обструктивен механизъм</p> <p>3.4. Сънни нарушения на дишането</p> <p>3.5. Алвеоларна хиповентилация</p> <p>3.6. Хронична експозиция на висока надморска височина</p> <p>3.7. Нарушения на развитието</p>
<p><b>4. Хронична тромбемболична белодробна хипертония (ХТЕБХ)</b></p>
<p><b>5. Белодробна хипертония с неясни и мултифакторни механизми</b></p> <p>5.1. Хематологични заболявания – миелопролиферативни заболявания, спленектомия</p> <p>5.2. Системни заболявания – саркоидоза, хистиоцитоза на белодробните Лангерхансови клетки, лимфангиолеиоматоза, неврофиброматоза, васкулит</p> <p>5.3. Метаболитни заболявания – нарушение на отлагането на гликоген, болест на Гоше, тиреоидни заболявания</p> <p>5.4. Други – туморна обструкция, фиброзиращ медиастинит, хронична бъбречна недостатъчност в стадий на диализа</p> <p>ALK1 – активин рецептор-подобна киназа тип 1; BMPR2 – костен морфогенетичен протеинен рецептор тип 2; HIV – човешки имунодефицитен вирус</p>

Табл. 2. Осъвременена клинична класификация на белодробната хипертония (Дана Пойнт, 2008). Основните промени спрямо Венецианската класификация са отбелязани в болд.

## Класификацията от Дана Пойнт

На Четвъртия световен симпозиум по белодробна хипертония, проведен през 2008 г. в Дана Пойнт, Калифорния, международната експертна група реши да запази общата структура и организация на класификацията от Евиан-Венеция. Повечето експерти (63%) бяха на мнение, че класификацията от Венеция изисква леки промени, за да отрази новите медицински факти от последните 5 години, а така също и да изясни някои неясни аспекти. Настоящата класификация от Дана Пойнт е представена в табл. 2, като са подчертани основните промени.

### Група 1: Белодробна артериална хипертония

Белодробната артериална хипертония стои в центъра на класификацията на белодробната хипертония от първия ѝ вариант от 1973 г. Номенклатурата на подгрупите и свързаните състояния бе разработена междуременно и в класификацията от Дана Пойнт има допълнителни промени.

#### 1.1/1.2. Идиопатична и наследствена БАХ

Белодробна артериална хипертония може да се развие при различни състояния в зависимост от асоциираните заболявания. Идиопатичната БАХ отговаря на спорадично заболяване, при което няма фамилна анамнеза за БАХ, нито установени рискови фактори. Развитието на БАХ при фамилна предиспозиция е свързано със зародишна мутация на рецептора тип 2 за костния морфогенетичен протеин (BMPR2), член на фамилията трансформиращи растежни фактори  $\beta$ , която може да бъде установена при 70% от случаите. По-рядко при пациентите с БАХ се идентифицира и мутация на активин рецептор-подобната киназа тип 1 или ендоглин, също членове на фамилията трансформиращи растежни фактори  $\beta$ , най-често при съпровождаща наследствена хеморагична телеангиектазия. Наскоро бе изказана хипотезата, че пациентите с БАХ, асоциирана с мутация на BMPR2, представляват подгрупа с по-тежка изява на болестта и с по-слаби възможности за вазореактивност в сравнение с пациентите с ИБАХ без мутация на BMPR2.

Тъй като мутацията на BMPR2 се установява при 11–40% от случаите на привидно идиопатична БАХ и липса на фамилна анамнеза, разликата между идиопатична и фамилна мутация на BMPR2 е изкуствена. Всички пациенти с мутация на BMPR2 имат наследствени заболявания; пациентът може да бъде първият случай – при възникване на мутация de novo, или да има вече установени случаи на мутация в семейството му. Също така трябва да се отбележи, че при около 30% от семействата с БАХ не се установява мутация на BMPR2. Поради тази причина бе решено в новата класификация да бъде изоставен терминът „фамилна БАХ“ и да бъде заместен с термина „наследствена БАХ“. Наследствените форми на БАХ включват ИБАХ със зародишна мутация (основно на BMPR2, но така също и на активин рецептор-подобната киназа 1 или ендоглин) и случаи с или без установени зародишни мутации. Новата категория „наследствена БАХ“ не изисква генетично изследване при пациентите с ИБАХ или фамилна БАХ. Генетично изследване трябва да бъде извършено като част от пълното изследване, което включва генетична консултация и обсъждане на рисковете, благоприятните ефекти и ограниченията на тези изследвания.

#### 1.3. Медикаментозно- и токсин-индуцирана БАХ

Установени са множество рискови фактори за развитието на БАХ и са включени в предходните класификации от Еван и Венеция. Рисковите фактори за БАХ включват „всички фактори или състояния, чието участие се предполага да играе роля като предразполагащ или улесняващ фактор в развитието на болестта. Към рисковите фактори се отнасят медикаменти, заболявания и фенотипове (възраст, пол). Рисковите фактори са категоризирани като потвърдени, много вероятно, възможни и малко вероятни, като се базират върху „силата на техните асоциации с белодробната хипертония и тяхната възможна причинна роля“. В настоящата класификация категоризацията на рисковите фактори и вероятността за развитие на БАХ са променени. Осъвременените рискови фактори и асоциираните състояния са представени в табл. 3. Потвърдената асоциация се дефинира като епидемично, както е примерът за медикаментите, потискащи апетита, през 60-те години, или голямо епидемиологично проучване, демонстриращо асоциация между медикамента и БАХ. Вероятната асоциация се дефинира като единично-центрово, случай-контрола проучване, демонстриращо асоциация или множествена серия от случаи. Възможната асоциация се определя като медикаменти с подобни механизми на действие като тези от категорията на потвърдените и вероятните асоциации, но които все още не са проучени (напр. медикаменти за терапия на дефицита на внимание). Малко вероятната асоциация се дефинира като случай, при който медикамент е изследван в голямо епидемиологично проучване, но не е била потвърдена зависимост между медикамента и БАХ.

Аминорекс, фенилфлураминово производно, и токсичното рапицево масло са единствените потвърдени рискови фактори за развитие на БАХ.<sup>3,5</sup> Наскоро проведен ретроспективен анализ на повече от 100 случая на БАХ, асоциирана с експозицията на фенфлурамин, показа, че тази категория има общи клинични, функционални, хемодинамични и генетични характеристики с ИБАХ. Това показва, че експозицията на фенфлурамин представлява потенциален отключващ механизъм за развитие на БАХ без засягане на клиничното ѝ протичане.

Най-новото проучване за БХ – Surveillance of Pulmonary Hypertension in America (SOPHIA), включва 1335 пациенти от третични центрове за белодробна хипертония в

<b>Потвърдени рискови фактори</b> Аминорекс Фенфлурамин Дексфенфлурамин Токсично рапицево олио
<b>Възможни рискови фактори</b> Кокаин Фенилпропаноламин Жълт кантарион Хемотерапевтични агенти Селективни инхибитори на обратния прием на серотонина
<b>Вероятни рискови фактори</b> Амфетамини L-триптофан Метамфетамини
<b>Малко вероятно рискови фактори</b> Орални контрацептиви Естроген Тютюнопушене

Табл. 3. Осъвременени рискови фактори за развитие на белодробна артериална хипертония

САЩ за периода 1998–2001. Това проучване потвърждава асоциацията между фенофлурамин и дексфенфлурамин и развитието на БАХ. Средният месечен брой случаи на ИБАХ не се променя по време на проучването, което е проведено след оттегляне на фенофлурамин и неговите производни от американския пазар. Нов е фактът, че жълтият кантарион (OR 3.6 vs. тромбемболичната БХ) и антиобезни медикаменти, съдържащи фенилпропанол-амин (OR 5.2 vs. тромбемболичната БХ) също повишават риска за развитие на ИБАХ.

Проучването SOPHIA изследва приема на различни неселективни инхибитори на обратния прием на моноамините, селективни инхибитори на обратния прием на серотонина, антидепресанти и анксиолитици и не установява повишен риск за развитие на БАХ. Ново проучване със случаи-контроли обаче, изследващо приложението на селективни инхибитори на обратния прием на серотонина при бременни жени след 20 гестационна седмица, показва повишение на риска (OR 6.1) за развитие на персистираща белодробна хипертония на новороденото – една от формите на БАХ. Според данните от това проучване селективните инхибитори на обратния прием на серотонина могат да играят роля в развитието на БХ, поне в асоциация с бременността, и следователно се класифицират в категорията на възможните фактори.

Използването на амфетамици е вероятен рисков фактор за развитие на БАХ, въпреки че те са рядко приемани като самостоятелна терапия и често се използват в комбинация с фенофлурамин. Ново ретроспективно проучване показва силна зависимост между употребата на метамфетамин (приет инхалационно, чрез пушене, перорално или интравенозно) и развитието на ИБАХ. Въз основа предимно на резултатите от това проучване, употребата на метамфетамин се смята за много вероятен рисков фактор за развитието на БАХ. С изключение на наследствената хеморагична телеангиектазия, асоциирана с БАХ, първите 3 подкатегории от група 1 – идиопатичната, наследствената и медикаментозно- и токсин-индуцираната БАХ, са асоциирани с развитието на изолираната белодробна артериална болест.

#### **1.4.1. БАХ, асоциирана със съединително-тъканно заболяване**

Асоциираната със съединително-тъканно заболяване БАХ представлява важна от клинична точка подгрупа. Честотата на БАХ е изследвана само при пациенти със системна склероза. Две нови проспективни проучвания, използващи ехокардиография като метод на скрининг и деснокамерна катетеризация като потвърдителен метод, установиха, че честотата на БАХ е между 7 и 20%. Няколко дългосрочни проучвания показваха, че изходът за пациентите с БАХ, асоциирана със системна склероза, е значително по-лош от този при пациентите с ИБАХ, независимо от наличието на модерни терапевтични стратегии.

Важно е да се отбележи, че БАХ не е единствената причина за развитие на БХ при системна склероза. Белодробната хипертония, дължаща се на белодробна фиброза, също е често срещана причина, както и левостранната диастолна дисфункция. Наблюдава се и първично сърдечно засягане в процеса на болестта. Тези наблюдения подчертават важността на пълното изследване при съмнение за БХ при пациенти със системна склероза и необходимостта от десностранна сърдечна катетеризация за потвърждение на диагнозата БХ и прецизна класификация на етиологията с цел определяне на правилната терапия.

При системен лупус еритематозес и смесена съединително-тъканна болест честотата на БАХ не е известна, но вероятно е по-ниска от тази при системна склероза. В отсъствието на фиброзно белодробно заболяване има редки съобщения за БАХ при други съединително-тъканни заболявания, като синдром на Съргрен, полимиозит или ревматоиден артрит.

#### **1.4.2. HIV-инфекция**

Белодробната артериална хипертония е често, но добре известно усложнение на HIV-инфекцията. Епидемиологичните данни в началото на 90-те години, период, в който все още не беше разработена антиретровирусната терапия, показват разпространение 0.5% (95% CI: 0.10–0.50%). Разпространението на HIV-асоциираната БАХ бе изследвано наскоро; бе потвърдена стабилна честота 0.46% (95% CI: 0.32–0.64%). Асоциирана с HIV БАХ има клинични, хемодинамични и хистологични характеристики, подобни на тези на ИБАХ. Механизмът на развитие на БХ остава неясен. Тъй като нито вирусът, нито вирусната ДНК е открита в белодробните ендотелни клетки, се подозира индиректно действие на вируса чрез вторични посредници, като цитокини, растежни фактори, ендотелин или вирусни протеини.

Неконтролирани проучвания показват, че пациентите с тежка БАХ, асоциирана с HIV, могат да имат полза от терапия с босентан или дългосрочна инфузия на епопростенол. Интересен е фактът, че в много случаи може да бъде постигнато нормализиране на белодробната съдова хемодинамика при терапия, индицирана за БАХ; това е много рядко наблюдавано при ИБАХ.

#### **1.4.3. Портупулмонарна хипертония**

Развитието на БАХ в асоциация с повишено налягане в порталната циркулация е известно като портупулмонарна хипертония (ППХ). Порталната хипертония, по-често отколкото наличието на подлежащо чернодробно заболяване, е основният рисков фактор за развитие на ППХ. Проспективни хемодинамични проучвания показваха, че 2–6% от пациентите с портална хипертония имат БХ. Десностранната сърдечна катетеризация е абсолютно задължителна за потвърждаване на диагнозата ППХ, тъй като няколко фактора могат да повишат белодробното артериал-

но налягане при условията на напреднало чернодробно заболяване – повишен кръвоток, асоцииран с хипердинамичната циркулация и повишеното пулмо-капиларно налягане, водещо до свръхобременяване и/или дисастиолна дисфункция). Белодробната съдова резистентност обикновено е нормална при тези случаи. Патологичните промени в малките артерии са идентични с тези, наблюдавани при ИБАХ. Наскоро проведено мултицентрово проучване със случаи-контроли установи 2 рискови фактора за развитието на ППХ – женски пол и аутоимунен хепатит. От интерес е фактът, че инфекцията с хепатит С е асоциирана с понижен риск. Ново, голямо, кохортно изследване на ППХ показва, че дългосрочната прогноза е свързана с наличието и тежестта на цирозата и със сърдечната функция.

**1.4.4. Вродени болести на сърцето**

Значителна част от пациентите с вродени заболявания на сърцето, особено тези със значими системно-белодробни шънтове, развиват БАХ, ако не бъдат лекувани. Продължителната експозиция на белодробната съдова мрежа на повишения кръвоток и повишеното налягане може да доведе до развитие на обструктивна белодробна артериопатия, което води до повишение на белодробната съдова резистентност и обръщане на шънта. Синдромът на Ајзенменгер се дефинира като сърдечен порок с първоначално широк системно-белодробен шънт, който индуцира прогресивно белодробно-съдово заболяване и БАХ, последвано от обръщане на шънта и централна цианоза. Синдромът на Ајзенменгер представлява най-напредналата форма на БАХ, асоциирана с вродено сърдечно заболяване. Хистопатологичните и патобиологичните промени, наблюдавани при пациенти с БАХ, асоциирана с конгенитален сърдечно-пулмонален шънт (напр. ендотелна дисфункция на белодробната съдова мрежа), са подобни на тези, наблюдавани при идиопатична или други асоциирани форми на БАХ.

Има съобщения, че голяма част от пациентите с вродено сърдечно заболяване развиват в някаква степен БАХ. Разпространението на БАХ, асоциирано с вроден системно-белодробен шънт, в Европа и Северна Америка възлиза на 1.6–12.5 случая на милион възрастни, което представлява 25–50% от популацията, засегната от синдрома на Ајзенменгер. На конференцията в Дана Поинт бе взето решение да бъде осъвременена патологичната и патофизиологичната класификация на вродените сърдечни заболявания със системно-белодробни шънтове (табл. 4) с цел да бъде осигурено по-подробно описание на всяко от тези състояния. Тази анатомична и патофизиологична класификация може да се окаже твърде сложна за използване в клиничната практика; могат да бъдат диференцирани 4 различни фенотипа (табл. 5).

**1.4.5. Шистозомиаза**

Друга важна промяна в новата класификация е вклю-

<p><b>1. Тип</b></p> <p>1.1. Прост пре-трикуспидален шънт</p> <p>1.1.1. Предсърден септален дефект</p> <p>1.1.1.1. Ostium secundum</p> <p>1.1.1.2. Sinus venosus</p> <p>1.1.1.3. Ostium primum</p> <p>1.1.2. Частично или напълно невъзпрепятствано аномално венозно връщане</p> <p>1.2. Прост пост-трикуспидален шънт</p> <p>1.2.1. Вентрикуларен септален дефект</p> <p>1.2.2. Ductus arteriosus</p> <p>1.3. Комбинирани шънтове</p> <p>1.4. Комплексно конгенитално сърдечно заболяване</p> <p>1.4.1. Пълен атрио-вентрикуларен септален дефект</p> <p>1.4.2. Truncus arteriosus</p> <p>1.4.3. Еднокамерна физиология с невъзпрепятстван белодробен кръвоток</p> <p>1.4.4. Транспозиция на големите артерии без белодробна стеноза и/или наличен ductus arteriosus</p> <p>1.4.5 Други</p>
<p><b>2. Размер (за всеки дефект при повече от един конгенитален сърдечен дефект)</b></p> <p>2.1. Хемодинамичен (отношение белодробен/системен кръвоток)</p> <p>2.1.1. Рестриктивен (пресорен градиент в областта на дефекта)</p> <p>2.1.2. Не-рестриктивен</p> <p>2.2. Анатомичен</p> <p>2.2.1. Малък до умерен размер (междупредсърден дефект ≤2 cm и междукамерен дефект ≤1 cm)</p> <p>2.2.2. Голям размер (междупредсърден дефект &gt;2 cm и междукамерен дефект &gt;1 cm)</p>
<p><b>3. Направление на шънта</b></p> <p>3.1. Предимно системно-белодробно</p> <p>3.2. Предимно белодробно-системно</p> <p>3.3. Двупосочно</p>
<p><b>4. Асоциирани кардиални и екстракардиални аномалии</b></p>
<p><b>5. Статус на възстановяване</b></p> <p>5.1. Неопериран</p> <p>5.2. Палиативна интервенция (тип и възраст на интервенцията)</p> <p>5.3. Възстановителна интервенция (тип и възраст на интервенцията)</p>

Табл. 4. Анатомио-патофизиологична класификация на вродените системно-белодробни шънтове, асоциирани с белодробната артериална хипертония (модификация на Венецианската класификация, 2003)

чването на БХ, асоциирана с шистозомиаза, в група 1. В предходната класификация тази форма на БХ е била поставена в подкатегория в група IV като БХ, дължаща се на хронична тромботична и/или емболична болест. Емболичната обструкция на белодробните артерии от шистозомните яйца се е смятала за първичен механизъм в развитието на БХ. По-нови публикации обаче показват, че БХ при шистозомиаза може да има сходно клинично представяне с това на ИБАХ, с подобна хистологична находка, включително развитието на плексиформени лезии. Механизмът на БАХ при пациентите с шистозомиаза вероятно е многофакторен. Той може да включва развитие на ППХ, често усложнение на това заболяване, и локално съдово възпаление в резултат от действието на шистозомните яйца, докато механичната обструкция от шистозомните яйца изглежда играе по-слаба роля. БАХ при шистозомиаза представлява честа форма на БАХ, особено в страни с ендемично разпространение

на инфекцията. Изчислено е, че повече от 200 милиона души са инфектирани с един от трите вида шистозома и че 4–8% от пациентите развиват сплено-хепатална болест. Данни от ново проучване, изследващо инвазивно хемодинамиката, показаха, че разпространението на БАХ при пациентите със сплено-хепатална болест е 4.6%, а разпространението на посткапилярната хипертония – 3.0%, което потвърждава необходимостта от инвазивно изследване на хемодинамиката за правилното диагностициране на БАХ при шистозомиаза.

#### 1.4.6. Хронична хемолитична анемия

Хроничните хемолитични анемии представляват нова подкатегория на БАХ; в предходната класификация те бяха поместени в групата „Друзи“ като състояния, асоциирани с развитието на БАХ. От класификацията във Венеция бяха натрупани много доказателства, че БАХ е усложнение на хроничната наследствена и придобитите хемолитични анемии, включително сърповидно-клетъчната болест, таласемията, наследствената сфероцитоза, стоматоцитозата и микроцитопатичната хемолитична анемия.

Белодробната хипертония е описвана най-често при пациенти със сърповидно-клетъчна болест с хистологични лезии, подобни на тези при ИБАХ, включително плексиформни лезии в една серия то случаи. Разпространението на БАХ при сърповидно-клетъчна болест не е добре проучено. Най-голямото проучване с пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, в което БХ е изследвана ехокардиографски чрез наличието на скорост на кръвотока на трикуспидална регургитация (TRV)  $\geq 2.5$  m/s, установи, че 32% от пациентите страдат от БХ. Използването на TRV  $\geq 2.5$  m/s за дефиниране на БХ обаче води до значителен брой фалшиво-положителни случаи на БХ, които не са потвърдени при десностранна сърдечна катетеризация.

При използване на гранична стойност за TRV  $\geq 3.0$  m/s, съответстваща на систолно белодробно артериално налягане  $>41$  mmHg, само 9% от пациентите в кохортата отговарят на критериите за БХ. Десностранна сърдечна катетеризация е проведена само при 18 от 63 пациенти с TRV  $\geq 2.5$  m/s. При тези пациенти БХ, дефинирана като средно белодробно артериално налягане  $>25$  mmHg, е потвърдена при 17 пациенти. Значителен процент от пациентите със сърповидноклетъчна анемия имат белодробна артериална хипертония: 46% в едно проучване от 26 пациенти със сърповидноклетъчна анемия и БХ. Освен това, някои пациенти се представят с хиперкинетизъм и умерено повишение на средното белодробно артериално налягане и нормална TRV. Следователно, въпреки че има случаи на развитие на БАХ при пациенти със сърповидноклетъчна анемия, БАХ се среща в по-малко от 32% от случаите на сърповидноклетъчна анемия. В момента са провеждат проспективни епидемиологични проучвания, използващи ехокардиографски скрининг и директно хемодинамично потвърждение с десностранна сърдечна катетеризация при всички пациенти със съмнение за БАХ, и се очаква да предоставят повече данни за разпространението на БАХ при сърповидноклетъчна болест. Механизмът на БАХ при сърповидноклетъчна анемия остава неясен. Съществува хипотеза, че хроничната хемолита води до висока консумация на азотен оксиг и развитие на състояние на резистентност към биоактивността на азотния оксиг. В резултат на това гладкомускулният гуанозин-монофосфат – мощен вазодилататор и антипролиферативен медиатор, не може да бъде активиран.

#### Група 1': Белодробна венооклузивна болест и/или белодробна капилярна хемангиоматоза

Състоянията на белодробна венооклузивна болест (БВОб) и белодробна капилярна хемангиоматоза (БКХ) са редки, но все по-често се откриват като причина за развитие на БХ. В Евианската класификация тези две нозологични единици се намират в различни групи, различни от БАХ – БВОб е включена в групата на белодробна венозна хипертония, а БКХ – в хетерогенната група на заболявания, за които се смята, че директно засягат белодробната съдова мрежа. Патологичните проучвания показват, че БВОб и БКХ често имат твърде сходни характеристики по отношение на промените в белодробния паренхим (белодробна хемосидероза, интерстициален едем, дилатация на лимфните съдове) и развитието на интимална артериална белодробна фиброза и хипертрофия на медията. Сходството в патологичните и клиничните характеристики на заболяванията показва, че те могат да се наслаждат едно върху друго. Във Венецианската класификация БВОб и БКХ са поставени заедно в подгрупа на БАХ.

БВОб и БКХ са включени в 1 група поради ред причини. Първо, хистологичните промени в малките бе-

##### А. Синдром на Ајзенменгер

Включва всички системно-белодробни шънтове, дължащи се на големи дефекти и водещи до тежко повишение на белодробната съдова резистентност и обръщане на посоката (от белодробния към системния кръг) или двупосочно направление на кръвотока. Характеризира се с цианоза, еритроцитоза и мултиорганно засягане.

##### Б. БАХ, асоциирана със системно-белодробен шънт

Тук се включват умерено големи до големи дефекти. Белодробната съдова резистентност е умерено повишена, доминира системно-белодробната посока на шънта и не се наблюдава цианоза при покой.

##### В. БАХ при малки дефекти

Малките дефекти (ехокардиографски определен ефективен диаметър на междупредсърден дефект  $\leq 2$  cm и междукатерен дефект  $\leq 1$  cm) се изразяват клинично с картина, много подобна на тази на идиопатичната БАХ.

##### Г. БАХ след коригираща сърдечна интервенция

БАХ персистира непосредствено след корекцията на вроден дефект или се появява отново няколко месеца или години след интервенцията при отсъствие на сигнификантни постоперативни резидуални лезии.

Табл. 5. Клинична класификация на вродените системно-белодробни шънтове, асоциирани с белодробна артериална хипертония

логробни артерии (интимална фиброза и медуална хипертрофия) се откриват и при БАХ. Второ, клиничното представяне на БВОБ/БКХ и БАХ често е различимо и неразпознато преди смъртта. Трето, БВОБ/ПКХ и БАХ имат подобни рискови фактори. Към тях се отнасят заболяванията от групата на склеродермията, HIV-инфекцията, употребата на анорексигени. Четвърто, освен добре проучената фамилна асоциация при БАХ, наследственост е описана и при БВОБ и БКХ. И последно, мутации на VMPP2 – генът, асоцииран с фамилната БАХ и ИБАХ, са документирани и при пациенти с БВОБ. Тези резултати показват, че БВОБ, БКХ и БАХ може да представляват различни компоненти на едно и също заболяване.

Решението да бъдат поставени БВОБ и БКХ заедно в една група се подкрепя от ново кардиопатологично проучване, в което са изследвани 38 проби (15 аутопсионни, 15 хирургични биопсии, 7 експланта и 1 пневмонектомия) от 35 пациенти с диагностицирана БВОБ (n=30) или БКХ (n=5). БКХ е установена при 24 пациенти (73%) с диагностицирана БВОБ под формата на перивенуларни фокуси или дифузно засягане на белодробния паренхим. От 5 пациенти с диагностицирана БКХ 4 показват венозни и артериални промени, характерни за БВОБ. Тези данни показват, че БКХ вероятно е ангиопролиферативен процес, често асоцииран с БВОБ.

Нови данни подкрепят групирането на БВОБ и БКХ в една група; въпреки приликите с ИБАХ е ясно, че между тези заболявания съществуват значими разлики – наличие на крепитации при изследване, опацитет тип матирано стъкло, септално задебеляване, медуастинална агенопатия при гръдна компютърна томография, натоварени с хемосидерин макрофаги при бронхоалвеоларен лаваж и понижена дифузия на въглеродния оксиген и  $PaO_2$  при пациентите с БВОБ или БКХ. Освен това, терапевтичният подход, отговорът към медикаментозната терапия и прогнозата на БВОБ/БКХ са напълно различни от тези на БАХ. Ново проучване сравни 24 пациенти с хистологични данни за БВОБ с или без БКХ с 24 случайно подбрани пациенти с идиопатична, фамилна или асоциирана с анорексигени БАХ. От общо 16 пациенти с БВОБ на специфична за БАХ терапия, 7 (43.8%) развиват белодробен едем. Тези пациенти са лекувани основно с непрекъсната интравенозна инфузия на епопростенол, но са приемали и перорално босентан и калциеви антагонисти. Клиничният изход е по-лош при пациенти с БВОБ в сравнение с пациенти с БКХ.

Категоризацията на БВОБ/БКХ остава трудна, тъй като заболяването показва множество сходни характеристики с ИБАХ, но така също и съществени различия. Въз основа на настоящите данни беше решено БВОБ/БКХ да бъдат поставени в отделна категория, но не напълно отделени от БАХ. В настоящата класификация БВОБ/БКХ са означени като 1'.

### Група 2: Белодробна хипертония, дължаща се на левостранно сърдечно заболяване

Левостранното сърдечно заболяване вероятно е най-честата причина за БХ. Левостранните камерни или клапни заболявания могат да станат причина за повишение на левопредсърдното налягане с пасивно предаване на налягането, което да доведе до повишение на белодробното артериално налягане. При това положение белодробната съдова резистентност остава нормална или близка до нормата (<3.0 единици по Ууг) и не се наблюдава градиент между белодробното артериално налягане и пулмо-капиларното белодробно налягане (транспулмонарен градиент <12 mmHg). Във Венецианската класификация тази група съдържа две големи подкатегории въз основа на наличието или отсъствието на клапно заболяване: БХ, дължаща се на левопредсърдно или левокамерно заболяване, и БХ, дължаща се на левокамерно клапно заболяване (митрално и/или аортно). Във Венецианската класификация тази категория е означена като БХ с левостранно сърдечно заболяване. Новото диференциране в тази категория показва по-ясно причината и ефекта на хетерогенни заболявания за развитието на БХ. Освен това, с нарастването на честотата на диагностициране на левостранна сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, група 2 вече включва три подкатегории с различна етиология: левостранна систолна дисфункция, левостранна диастолна дисфункция и левостранно клапно заболяване на сърцето.

Важно е да се отбележи, че при някои пациенти с левостранно сърдечно заболяване повишението на белодробното артериално налягане е непропорционално спрямо очакваното при повишение на левостранното артериално налягане (транспулмонарен градиент >12 mmHg) и белодробната артериална резистентност е повишена >3.0 единици по Ууг. При пациентите за сърдечна трансплантация БХ с белодробна съдова резистентност >3.0 единици по Ууг е установена при 19–35% от пациентите. Някои пациенти с левокамерна клапна болест или левостранна дисфункция могат да развият тежка БХ, сходна стази при БАХ. Повишението на белодробното артериално налягане и белодробната съдова резистентност се дължи на белодробния артериален вазомоторен тонус и/или на белодробното съдово ремоделиране. Не са проведени проучвания, използващи одобрените за терапия на БОП медикаменти, при пациенти от тази популация и поради това сигурността и ефективността на терапевтичните режими за БАХ не са известни при тези пациенти.

### Група 3: Белодробна хипертония, дължаща се на белодробно заболяване или хипоксия

В тази категория основна причина за БХ е алвеоларната хипоксия в резултат от белодробно заболяване, нарушен дихателен контрол и пребиваване на

висока надморска височина. Разпространението на БХ при всички тези състояния не е известно. В настоящата класификация структурата на тази група не е променена. Бе променено заглавието, за да потвърди причинно-следствената връзка за развитието на БАХ. Основна промяна в тази група е добавянето на категория белодробно заболяване, характеризиращо се със смесени обструктивни и рестриктивни механизми. Към тази нова подгрупа се отнасят хроничните бронхиектазии, кистичната фиброза и нов синдром, характеризиращ се с комбинация от белодробна фиброза, основно в ниските дялове на белия гроб, и емфизем, основно във високите дялове на белия гроб. При пациентите със синдрома на комбинирана белодробна фиброза и емфизем честотата на БХ е почти 50%.

При пациентите с паренхимно заболяване на белия гроб БХ е умерено изразена (средно белодробно артериално налягане 25–35 mmHg). При някои пациенти обаче повишението на белодробното артериално налягане може да бъде значително (средно белодробно артериално налягане 35–50 mmHg). При тези пациенти, особено при умерено нарушение на белодробната механика, се установява непропорционална БХ. Ново проспективно проучване, изследващо 998 пациенти с хронична белодробна обструктивна болест, преминала десностранна сърдечна катетеризация, установи тежка белодробна хипертония (средно белодробно артериално налягане >40 mmHg) само при 1% от пациентите. Изследователите описват необичаен механизъм на сърдечно-белодробните нарушения при пациенти с по-тежка БХ, включително умерена до тежка обструкция на дихателните пътища, тежка хипоксемия, хипокапния и много нисък дифузионен капацитет за въглеродния диоксид. Не са проведени големи, рангомизирани, контролирани проучвания с медикаменти, одобрени за терапията на БАХ при паренхимни заболявания на белия гроб.

#### **Група 4: Хронична тромбемболична болест**

Във Венецианската класификация група 4 е много хетерогенна и включва обструкция на белодробните артериални съдове от тромбемболи, тумори и чужди тела. В зависимост от произхода на обструкцията клиничните изяви и рентгенологичните находки често се различават и терапевтичният подход към всяка от тези категории е различен. Хроничната тромбемболична белодробна хипертония (ХТЕБХ) е честа причина за развитие на БХ. Честотата на ХТЕБХ не е известна, но тя се установява при около 4% от пациентите след остър белодробен емболизъм. Обратно, другите етиологични причини за обструктивна болест са много редки. Бе решено в 4 група да остане само ХТЕБХ. Във Венецианската класификация ХТЕБХ е диференцирана в 2 групи – проксимална ХТЕБХ, достъпна за белодробна тромбоемболектомия, и дистална ХТЕБХ, при ко-

ято няма възможност за хирургичен достъп. В практиката обаче диференцирането е трудно и може да варира в отделните центрове. Понастоящем няма консенсус сред експертите по отношение на дефиницията на проксималната и дисталната ХТЕБХ. Поради това бе решено в група 4 да бъде оставена само една категория ХТЕБХ, без да се прави опит за диференциране на проксимална от дистална ХТЕБХ.

От важно значение е препоръката пациентите със суспектна или доказана ХТЕБХ да бъдат насочени към специализиран център за терапия на това заболяване, който има възможност за провеждане на белодробна тромбоемболектомия – практически единствената ефективна терапия. Решението за нея зависи от локализацията на обструкцията (централна или поддистална белодробна артерия), зависимостта между хемодинамичните параметри и степента на механична обструкция, оценена чрез ангиография, съпътстващи заболявания, желанието на пациента и опита на хирурга. При пациентите, при които не се предвижда хирургична намеса, може да се приложи БАХ-специфична медикаментозна терапия; приложението на тази терапия при ХТЕБХ обаче изисква допълнително проучване в рандомизирани, контролирани проучвания.

#### **Група 5: Белодробна хипертония с неясна или мултифакторна етиология**

В група 5 са включени няколко форми на БХ, чиято етиология е неясна или мултифакторна.

**5.1.** Първата подгрупа включва няколко хематологични заболявания. БХ е наблюдавана при хронични миелопролиферативни заболявания, включително полицитемия вера, есенциална тромбоцитемия и хронична миелоидна левкемия. Хроничното миелопролиферативно заболяване може да причини развитието на БХ по различни механизми – висок сърдечен дебит, отстраняване на далака, директна обструкция на белодробните артерии от циркулиращите мегакариоцити, ХТЕБХ, портопулмонарна хипертония и застойна сърдечна недостатъчност. Спленектомията в резултат на травма или терапия по повод на хематологично заболяване може да повиши риска за развитие на БХ. Има съобщения за ХТЕБХ и някои случаи на БАХ с медиална хипертрофия, фиброза и плексиформени лезии в белодробната съдова мрежа, асоциирани със спленектомията.

**5.2.** Втората подгрупа включва системни заболявания, асоциирани с повишен риск за развитие на БХ. Саркоидозата е често системно грануломатозно заболяване с неизвестна етиология. БХ е все по-често описващо се усложнение на саркоидозата, с разпространение от 1 до 28%. БХ често се дължи на деструкцията на капилярната мрежа от фибротичния процес и/или хроничната хипоксемия. Тежестта на БХ обаче не винаги корелира със степента на паренхимното увреждане на белия гроб и нарушенията на кръвно-газовия обмен,

което показва, че за развитието на БХ изграят роля и други механизми. Такива механизми могат да бъдат външната компресия на големите белодробни артерии от медистиналната и хилусната аденопатия и директната грануломатозна инфилтрация на белодробната съдова мрежа и особено на белодробните вени, което понякога води до наподобяване на картината на белодробната венооклузивна болест. Хистопатологичното изследване показва тежка дифузна белодробна васкулопатия, включваща предимно интралобуларните белодробни вени и в по-слаба степен, мускулните белодробни артерии. Тези съдови промени се състоят от медиялна хипертрофия и интимална фиброза. Почесто с патогенезата е асоциирана венооклузивната белодробна болест, свързана с чернодробно нарушение при саркоидоза.

Белодробната хистоцитоза на Лангерхансовите клетки е рядка причина за инфилтративно белодробно заболяване, асоциирано с деструктивно изменение на белодробния паренхим. Тежката БХ е често срещана характеристика при пациентите с терминален стадий на белодробната хистоцитоза на Лангерхансовите острови. При някои пациенти БХ вероятно е свързана с хронична хипоксемия и/или абнормна белодробна механика; при други, особено при по-тежко повишение на белодробното артериално налягане, БХ не е свързана с увреждането на белодробния паренхим. Хистопатологичното изследване показва тежка дифузна белодробна васкулопатия, засягаща предимно интралобуларните вени и в по-слаба степен мускулните белодробни артерии. Тези съдови промени се изразяват в хипертрофия на медията и интимална фиброза.

Лимфангиолеиомиоматозата е рядко мултисистемно заболяване, засягащо предимно жени и характеризира се с кистична белодробна деструкция, лимфни нарушения и абдоминални тумори. БХ е относително рядко срещана при пациенти с лимфангиолеиомиоматоза. Хроничната хипоксемия и белодробната капилярна деструкция, настъпили в резултат от кистичните белодробни лезии, вероятно са основна причина за БХ.

Неврофиброматозата тип 1, известна като болест на Реклингхаузен, е автоимунно доминантно заболяване, което се характеризира с типични кожни лезии „мякко с кафе“ и кожни фиброми. Заболяването рядко се усложнява със системна васкулопатия. Наскоро бе съобщено, че генът за неврофиброматозата тип 1 модулира протеин-киназа В – важен регулатор на клетъчната пролиферация. Няколко случая на БХ са съобщени при болест на Реклингхаузен. Механизмът за развитието на БХ е неизвестен. Предполага се участие на белодробната фиброза и ХТЕБХ. В редки случаи хистологично се откриват засегнати от медиялна и/или интимална пролиферация и фиброза артерии и вени.

Има съобщения за БХ при антинеутрофилен цитоплазмен антитяло-асоцииран васкулит; клиничното ѝ представяне е близко до това на БАХ, но няма налични хистологични данни.

**5.3.** Третата подгрупа включва метаболитни заболявания. Има съобщения за БХ при няколко случая на нарушение на гликоген Ia – рядко автозомно-рецесивно заболяване, дължащо се на дефицит на глюкозо-6-фосфатаза. Механизмът на развитие на БХ не е изяснен, но е свързан с портокавални шънтове, предсърдни септални дефекти или тежки рестриктивни ограничения на белодробната функция. Тромбозата също може да има отношение към механизма на развитие на БХ. При аутопсичен случай е установено наличието на плексиформни лезии.

Болестта на Гоше е рядко заболяване, характеризира се с дефицит на лизозомна  $\beta$ -глюкозидаза, който води до натрупване на глюкоцереброзиг в ретикулоендотелните клетки. Типичната клинична картина включва хепатоспленомегалия и инфилтрация на костния мозък. В проучване със 134 пациенти с болест на Гоше, системно контролирани ехокардиографски, БХ не е рядка находка. При тази болест има предположения за няколко възможни механизми за развитие на БХ – интерстициална белодробна болест, хронична хипоксемия, обструкция на капилярите от клетките на Гоше и спленектомия. Съобщава се за случай на хистологична находка, подобна на тази при ИБАХ.

Асоциацията между тиреоидните заболявания (хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм) и БХ е потвърдена в няколко проучвания. В ново проспективно проучване, използващо ехокардиография като метод за проследяване, повече от 40% от пациентите с тиреоидно заболяване имат БХ. Един случай на белодробна венооклузивна болест, потвърден хистологично, е наблюдаван при тиреоидит на Хашимото. Интересен е фактът, че наскоро проведено проспективно проучване на серия от 63 последователни възрастни пациенти с БАХ установи разпространение на автоимунна болест на щитовидната жлеза 49% (включително хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм), което показва, че двете състояния може да са свързани чрез обща имуно-генетична предразположеност.

**5.4.** Последната подгрупа включва различни състояния. При туморната обструкция става въпрос за тумор, нарастващ в централна белодробна артерия, с допълнителна позиционна тромбоза, което води до прогресивна обструкция на проксималните белодробни артерии и БХ. Тези случаи се дължат най-често на първични белодробни саркоми, редки са и бързо прогресират до фатален изход. Диференциалната диагноза с ХТЕБХ е трудна. Компютърната томография и ядрено-магнитният резонанс са най-полезните диагностични методи за диференциране на тумор от тромботичен материал.

Оклузията на микросъдовете от метастатични туморни емболи представлява груп рядък случай на бърза прогресия на БХ. Началното лабораторно изследване показва хипоксемия, често тежка, при чисто белодробно поле. Компютърната томография не изобразява проксималните тромби, но често показва септално задебеляване. Обратно, V/Q сканирането на белия гроб обикновено показва абнормност с множествени субсегментни дефекти на перфузията. Цитологичната проба от белодробната микросъдова мрежа, взета чрез белодробна артериална катетеризация, е важно диагностично средство. По-голямата част от описаните случаи протичат в асоциация с карцином на гърдата, белия гроб или стомаха.

Пациентите с медустинална фиброза могат да се представят с тежка БХ, дължаща се на компресия на белодробните артерии и вени. V/Q, компютърната томография и белодробната ангиография са много полезни средства за прецизна диагностика, но нахвата може да наподоби проксималната тромботична обструкция. Най-честа етиологична причина е хистоплазмозата, въпреки че медустиналната фиброза е наблюдавана и при други гъбични инфекции, като туберкулоза, и саркоидоза.

На последно място, БХ е установена и при пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване, подгържани на хемодиализа. Ехокардиографските проучвания показват честота на БХ в тази популация около 40%. Съществуват няколко хипотези за механизмите на развитие на БХ при пациентите с терминално бъбречно заболяване. Хормонални и метаболитни нарушения, асоциирани с терминалното бъбречно заболяване, могат да доведат до белодробна съдова констрикция. Белодробното артериално налягане също може да се повиши при висок сърдечен дебит (резултат от артерио-венозен шунт и често съпътстваща анемия), а така също и при обемно обременяване. Систолната и диастолната левостранна дисфункция също са често срещани при това състояние.

## Заключение

Осъвременяването на класификацията на белодробната хипертония позволява включването в нея на новите данни и позволява изясняването на много неясни въпроси от миналото. Вярваме, че тази версия на класификацията е много по-съдържателна и по-полезна на клиницистите, които работят в тази област.

## Книзопис

1. Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. October 15–17, 1973, Geneva: World Health Organization, 1975.
2. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970; 42:1163–84.
3. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22:385–91.
4. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951; 11:686–705.
5. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:55–125.
6. Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, et al. High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:590–8.
7. Aldred MA, Vijayakrishnan J, James V, et al. BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27:212–3.
8. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1377–83.
9. Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, et al. Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 113:2509–15.
10. Rosenzweig EB, Morse JH, Knowles JA, et al. Clinical implications of determining BMPR2 mutation status in a large cohort of children and adults with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27:668–74.
11. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF- $\beta$  type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27:121–32.
12. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- $\beta$  family. *J Med Genet* 2000; 37:741–5.
13. Chaouat A, Coulet F, Favre C, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59: 446–8.
14. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345:325–34.
15. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:145–345.
16. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008; 31:343–8.
17. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 2006; 152:521–6.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.