

В. Е. ТРИЛЬ, А. В. БУРЛУЦКАЯ

**ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.*

**АННОТАЦИЯ**

**Цель.** Провести обзор российской и зарубежной литературы последних лет о современных методах диагностики и тактике ведения детей с легочной гипертензией.

**Материалы и методы.** Проведен анализ российской и зарубежной литературы в базах РИНЦ, Scopus, Web of Science, Pubmed.

**Результаты.** Легочная гипертензия (ЛГ) редкая, тяжелая и прогрессирующая патология с неблагоприятным прогнозом. Впервые клинический случай ЛГ описан в начале XX века, и, только в последние десятилетия появились новые лекарственные препараты, которые способны улучшить выживаемость пациентов. Проблема ЛГ в клинической практике врача педиатра актуальна, данная патология часто является осложнением многих сердечно-сосудистых и бронхопультмональных заболеваний у детей. Больше половины врожденных пороков сердца у детей сопровождаются ЛГ, бронхолегочная дисплазия и интерстициальные поражения легких также являются ведущими причинами ЛГ в детской популяции. Эволюция медикаментозной терапии связана с новыми представлениями о патогенезе заболевания. Если ранее ЛГ связывали с нарушением сосудистого тонуса, то в последнее время, патогенез рассматривается как сосудистое ремоделирование, сопровождающееся патоморфологическим каскадом клеточной пролиферации, гипертрофией, апоптозом, продукцией и деградацией межклеточного матрикса. Однако, не смотря на очевидный прорыв в лечении ЛГ, заболевание остается неизлечимым и жизнеугрожающим.

**Заключение.** Сегодня проблема совершенной диагностики и эффективного лечения ЛГ до конца не решена. Однако, достигнутый в последнее десятилетие прогресс в патогенетической терапии позволяет надеяться на появление новых препаратов, способных существенно улучшить прогноз и продлить жизнь больного.

**Ключевые слова:** дети, легочная гипертензия, ассоциированная легочная гипертензия, сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность

**Для цитирования:** Триль В.Е., Бурлуцкая А.В. Легочная гипертензия в практике педиатра. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 192-200. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-192-200

**For citation:** Tril V.E., Burlutsky A.V. Pulmonary hypertension in pediatric practice. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 192-200. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-192-200

**V. E. TRIL, A. V. BURLUTSKY**

PULMONARY HYPERTENSION IN PEDIATRIC PRACTICE

*Federal State Budget Educational Institution of Higher Education*

*"Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.*

**ABSTRACT**

**Aim.** The study was designed to review the Russian and foreign literature of recent years on modern methods of diagnosis and management of children with pulmonary hypertension.

**Materials and methods.** The analysis of Russian and foreign literature was conducted in RSCI, Scopus, Web of Science, Pubmed databases.

**Results.** Pulmonary hypertension (LH) is a rare, severe and progressive pathology with an unfavorable prognosis. For the first time, the clinical case of LH was described in the early XXth century, and only in recent decades, there were new drugs that could improve patients' survival. The problem of LH is relevant in the clinical practice of a pediatrician. This pathology is often a complication of many cardiovascular and bronchopulmonary diseases in children. More than half of congenital heart defects in children are accompanied by LH. Bronchopulmonary dysplasia and interstitial lung lesions are also the leading causes of LH in the pediatric population. The evolution of drug therapy is associated with new ideas about the pathogenesis of the disease. If previously LH was associated with vascular tone disorders, recently, the pathogenesis is considered as a vascular remodeling, accompanied by a pathomorphological cascade of cell proliferation, hypertrophy, apoptosis, production and degradation of the intercellular matrix. However, despite the obvious breakthrough in the treatment of LH, the disease remains incurable and life-threatening.

**Conclusion.** The problem of perfect diagnosis and effective treatment of LH is not completely solved nowadays. However, the progress made in pathogenetic therapy in the last decade allows us to hope for the emergence of new drugs that can significantly improve the prognosis and prolong the life of the patient.

**Keywords:** children, pulmonary hypertension, associated pulmonary hypertension, heart failure, respiratory failure

Легочная гипертензия (ЛГ) до недавнего времени считалась очень редким заболеванием, однако, согласно последним исследованиям, отмечается рост данной патологии. В настоящее время проблема ЛГ становится одной из актуальных в клинической практике врача педиатра. Несомненно, ЛГ это трудный диагноз: с момента дебюта заболевания до его верификации проходит, как правило, несколько лет. Несвоевременность диагностики обусловлена неспецифичностью клинических проявлений и сложностью дифференциально-диагностического поиска.

ЛГ – это патофизиологическое состояние с разнообразием клинических проявлений, осложняющих течение многих сердечно-сосудистых и бронхо-пульмональных заболеваний и характеризуется выраженными гемодинамическими нарушениями в системе легочных сосудов с прогрессирующим тяжелым течением и преждевременной гибелью больного.

Основным диагностическим критерием ЛГ – является повышение среднего давления в легочной артерии / ЛА/ более 25 мм.рт.ст. при катетеризации полостей сердца у доношенных детей старше 3 месяцев жизни [1, 2].

### **Распространенность**

Заболевание встречается в любом возрасте. Истинная распространенность различных форм патологии неизвестна. В Европе в общей популяции ЛГ встречается с частотой 5-25 случаев на 1 миллион населения. В детской популяции этот показатель составляет 2,2-15,6 на 1 миллион детей. Следует отметить, что в детской популяции ЛГ встречается с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек, в отличие от взрослой популяции, где преобладают лица женского пола, варьируя от 1,0:1,7 до 1:3,4. Преобладание лиц женского пола появляется в пубертатном периоде, когда это соотношение составляет 1:1,4 [3, 4, 5]. По данным международного регистра педиатрической ЛГ, среди всех зарегистрированных случаев у детей, у 88% пациентов диагностирована ЛГ, при этом 57% случаев составляют идиопатические и наследственные формы, до 40% – ассоциированные формы. Более 85% ассоциированных форм представлены ЛГ, осложнившей течение врожденных пороков сердца (ВПС), в 12% – ассоциированные с заболеваниями легких, в 1% случаев установлена тромбоэмболическая ЛГ [6, 7]. Следует отметить, что 70% пациентов с ЛГ, имеют сочетанную соматическую патологию.

В соответствии с определением редкого заболевания: 144 ФЗ № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.01.2011 г. ЛАГ является редким (орфанным) заболеванием. Легочная (артериальная) гипертензия и идиопатическая (первичная) – включена в 23 «Перечня жизнеугрожающих и хронических, прогрессирующих, редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности».

**В патогенезе** заболевания выделяют 4 ведущих патофизиологических механизма:

- ангиоспазм
- прогрессирующая сосудистая редукция

- нарушение эластичности легочных сосудов
- тромбоз легочных сосудов (in situ).

Иницирующими факторами ЛГ являются генетические, молекулярные и гормональные нарушения. В основе патогенетических аспектов ЛГ лежит интегральный патофизиологический механизм – дисфункция эндотелия, которая формируется на фоне нарушения баланса вазоактивных медиаторов (вазоконстрикторного пептида – эндотелина-1, тромбосана) и дефицита вазодилататоров (простациклина, оксида азота (NO)). Медиаторы с выраженным вазоконстрикторным действием способствуют трансформации тромбоза. И, в процессе развития патологии, не зависимо от вида иницирующего фактора, патогенетический каскад формирует порочный круг: прогрессирующую дисфункцию эндотелия, ремоделирование сосудистой стенки (как результат пролиферации эндотелиальных и ГМК, фибробластов), обструкцию сосудистого русла и формирование тромбоза in situ, как завершающей стадии в генезе ЛГ [7].

Ведущими патофизиологическими факторами развития ЛГ при врожденных пороках сердца (ВПС) являются гемодинамические нарушения: увеличение скорости кровотока и повышение давления в системе легочных артерий, повреждение эндотелия высоким напряжением кислорода, и, как следствие, формирование эндотелиальной дисфункции с запуском каскада биохимических реакций с последующим ремоделированием легочных сосудов с признаками полицитемии, повышением вязкости крови с формированием микротромбоэмболии [7, 8, 9].

Сегодня подтверждена роль генетической предрасположенности ЛАГ: у более 70% случаев семейных форм заболевания доказана мутация в гене BMPR2, который кодирует рецептор типа II к протеину костного морфогенеза. Более 20% спорадических случаев сопровождаются мутацией в гене, кодирующем рецептор трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Это диктует необходимость в генетическом исследовании родственников 1 степени родства больных моногенными формами наследственной ЛАГ с целью наиболее ранней диагностики и стратификации риска заболевания ЛАГ [10, 11, 12].

**Классификация ЛГ.** В зависимости от локализации повышенного сосудистого сопротивления различают следующие формы легочной ЛГ:

**прекапиллярная** (артериальная) ЛГ: в процесс вовлекаются все слои сосудистой стенки с выраженной пролиферацией интимы и облитерацией сосудов. Происходит формирование внутрилегочных шунтов с образованием анастомозов и развитием микротромбозов. Данная форма специфична для идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ), посттромбоэмболической ЛГ (ПТЭЛГ), высокогорной ЛГ, ЛГ при заболеваниях соединительной ткани, хронических неспецифических заболеваниях легких (ХНЗЛ), синдроме Эйзенменгера, шистосомозе, ЛГ лекарственной и токсической этиологии и др.;

**—посткапиллярная** (венозная) ЛГ: характеризуется гипертрофией циркулярных мышечных волокон

в артериолах и мелких артериях, наличием дополнительных эластических мембран и продольного мышечного слоя. В основе патоморфологических изменений лежит гипертрофия мышечных структур мелких вен и склероз интимы. Специфична для левожелудочковой недостаточности любой этиологии (систолическом и диастолическом вариантах), митральных и аортальных пороках, миксомы, тромбоза левого предсердия (ЛП);

— **смешанная ЛГ** – может сочетать патоморфологические особенности прекапиллярной и посткапиллярной ЛГ. Специфична для ВПС с увеличенным легочным кровотоком, при митральном стенозе (МС).

С целью оценки выраженности гемодинамических нарушений при ЛГ в настоящее время используют рекомендации ВОЗ (2003 г.):

**легкая степень:** уровень давления в ЛА находится в диапазоне значений 25-45 мм. рт. ст.

**средняя степень:** уровень давления в ЛА находится в диапазоне значений 46-65 мм.рт.ст.

**тяжелая степень:** уровень давления в ЛА более 65 мм.рт.ст.

**Клиническая классификация ЛГ в педиатрии.** Сегодня в своей практической деятельности педиатры и детские кардиологи используют две взаимодополняющие клинические классификации ЛАГ:

1. **Клиническая классификация Dana Point 2008 г.**, которая была модифицирована на IV Всемирном симпозиуме по ЛГ в США [13] (табл. 1).

2. **Панамская классификация легочной гипертен-**

**зии 2011 г.** – утверждена на международной конференции в Панаме, посвященной проблеме ЛГ у детей, где впервые был предложен термин «педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких» и представлена первая клиническая классификация ЛГ у детей. В классификации поставлены акценты на важность внутриутробных и перинатальных факторов риска. Классификация систематизирует гетерогенность ЛГ и облегчает врачу сложную задачу диагностического поиска [13] (табл. 2).

**Для оценки степени тяжести ЛГ** в клинической практике используют модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA).

Несомненно, классификация ЛГ объемна, но перед врачом всегда стоит главный вопрос: с какой ЛГ он имеет дело, первичной или ассоциированной, так как именно точный ответ определяет целенаправленность своевременной патогенетической терапии в случае первичной ЛГ или профилактическое воздействие при ассоциированной ЛГ.

### **Клинические, параклинические и инструментальные критерии диагностики ЛГ**

**Жалобы:** ведущими клиническими проявлениями АГ являются диспноэ и одышка / инспираторного характера/, астения, кардиалгии и сердцебиение ( тахикардии), которые обусловлены нарушением транспорта кислорода в легочных капиллярах, ухудшением оксигенации крови. Кашель и кровохарканье (у детей редко) – характерный признак высокого

Таблица 1 / Table 1

### **Клиническая классификация ЛГ /The 4 th World Symposium on PAH, Dana Point 2008/**

Clinical classification of LH /The 4th World Symposium on PAH, Dana Point 2008/

<b>Легочная артериальная гипертензия</b>	
Идиопатическая (первичная)	
Наследственная ( ген BMPR2, ген ALK1, эндоглин, неизвестной этиологии)	
Связанная с лекарственными и токсическими воздействиями	
Ассоциированная:	
Системными заболеваниями соединительной ткани	
ВИЧ-инфекцией	
Портальной гипертензией	
Врожденными пороками сердца	
Шистосомозом	
Хронической гемолитической анемией	
Персистирующая легочная гипертензия новорожденных	
Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или легочной капиллярный гемангиоматоз	
ЛГ, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца	ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксией
2.1. Систолическая дисфункция	3.1. Хронические обструктивные заболевания легких
2.2. Диастолическая дисфункция	3.2. Интерстициальные заболевания легких
2.3. Поражения клапанного аппарата	3.3. Легочная патология со смешанными обструктивно-рестриктивными нарушениями
	3.4. Нарушения дыхания во время сна
	3.5. Альвеолярная гиповентиляция
	3.6. Высокогорная ЛГ
	3.7. Пороки развития
<b>ЛГ вследствие хронических тромботических и/илиэмболических заболеваний</b>	
Смешанные формы	
5.1. Гематологические заболевания /миелопролиферативные заболевания, спленэктомия/	
5.2. Системные заболевания /саркоидоз, гистиоцитоз, лимфангиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты/	
5.3. Метаболические расстройства /нарушение обмена гликогена, болезнь Гаучера, патология щитовидной железы/	
5.4. Другие /опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность/	

**Педиатрическая классификация  
гипертензионной сосудистой болезни легких  
(Panama, 2011)**

Pediatric classification of hypertensive vascular lung disease (Panama, 2011)

<b>Пренатальная дезадаптация сосудов легких (персистирующая легочная гипертензия новорожденных)</b>
Сердечно-сосудистые заболевания
Бронхолегочная дисплазия
Изолированная гипертензионная сосудистая болезнь легких (изолированная легочная артериальная гипертензия)
Многофакторная гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками/ синдромами
Заболевания легких
Тромбоэмболия сосудов легких
Гипобарическая гипоксия
Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с заболеваниями других органов и систем

давления в легочных сосудах; пресинкопальные и синкопальные состояния, обусловлены снижением сердечного выброса; осиплость голоса, дисфония связанная с компрессией гортанного нерва дилатированной ЛА (симптом Ортнера); отеки голеней и стоп, гепатомегалия, асцит (прогрессирование правожелудочковой сердечной недостаточности). Важным диагностическим критерием, позволяющим заподозрить ЛГ при диспноэ является наличие «вишнёвого цианоза» (особенно губ) с вторичным эритроцитозом.

**Анамнестические критерии:** наличие в анамнезе наследственной предрасположенности к ЛГ является одним из ведущих диагностических критериев. Следует учитывать риск формирования ЛГ при лечении антидепрессантами, аноректическими средствами, при проведении химиотерапии (циклофосфан). В анамнезе обязательно уточнить наличие заболеваний, ассоциирующихся с развитием ЛГ: ВПС, заболевания соединительной ткани, тромбозы/тромбоэмболии, ВИЧ-инфекция.

**Физикальные диагностические критерии:** в основе ведущих клинических проявлениях ЛГ лежит хроническая гипоксия и снижение сердечного выброса, которые резко усугубляются на фоне физической нагрузки. У пациентов отмечается задержка физического развития, частые бронхо-пульмональные заболевания, снижение толерантности к физическим нагрузкам. При объективном осмотре выявляются гипоксимические знаки на периферии: изменения фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ногтей в виде «часовых стекол». Расширение и наполнение вен шеи в клиноположении и ортостазе. Пульсация во 2 межреберье по левой парастернальной линии, в эпигастральной области /клинический критерий гипертрофии правых отделов сердца/. Наличие симптома «2-х молоточков» при аускультации сердца: хлопающий 1 тон, акцент 2 тона, наличие 3 тона справа от грудины. В этой же точке могут выслушиваться клики – результат удара струи крови о расширенную ЛА. Шум Гре-хэма-Стилла (диастолический шум во II-IV межреберье слева от грудины как проявление относительной недостаточности пульмонального клапана), симптом Риверо-Корвалло (систолический шум относительной недостаточности трехстворчатого клапана).

**Параклиническое исследование:**

- Общий анализ крови (специфичны признаки полицитемии).
- Биохимическое исследование крови с оценкой функции печени, уровня мочевой кислоты отражает нарушение метаболизма кислорода в периферических тканях, повышение свидетельствует о неблагоприятном прогнозе/, исследование уровня лактата как маркера тканевой гипоксии.
- Газовый состав крови.
- Уровень тропонинов Т и I – как маркеров повреждения миокарда, коронарного синдрома и острой тромбоэмболии.
- Мозговой / BNP/ натрийуретического пептид / положительно коррелирует с функциональным со-

стоянием миокарда и показателями гемодинамики/. Повышение значения BNP более 130 пг/мл – свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

- Предсердный /NT- proBNP/ натрийуретический пептид – уровень выше 1664 пг/ мл – прогностически не благоприятен.
- Исследование тиреостата (Т3, Т4, тиреотропный гормон).
- Серологическая диагностика гепатитов, ВИЧ-инфекции.
- Исследование гемостаза с целью исключения тромбофилии: D- димер, антитромбин III, протеин С, антифосфолипидные и антикардиолипиновые антитела.
- Исключение системных заболеваний соединительной ткани: антинуклеарные антитела, dsDNA, anti-RO, U3- NRP, B23, Th/To and U1- NRP.
- Генетическое исследование и консультация генетика больным с ИЛАГ и наследственной ЛАГ для определения молекулярно-генетического варианта и проведения стратификации риска заболевания.

**Инструментальные критерии:**

- ЭКГ – признаки гипертрофии и перегрузки правых отделов сердца: смещение электрической оси сердца вправо, наличие «Р – pulmonale», блокада правой ножки пучка Гиса, тахикардии, удлинение интервала QT.
- Рентгенография органов грудной клетки: позволяет выявить интерстициальные заболевания легких, ВПС, приобретенные пороки сердца. Диагностическими критериями ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, расширение корней легких, кардиомегалия с преобладанием правых отделов сердца, повышение прозрачности периферии легочных полей (симптом ампутации).
- Эхо-КГ – оценивает анатомию и морфологию камер сердца, гемодинамические показатели. Специфичны расширение полостей правого предсердия и правого желудочка, «парадоксальное» движение

межжелудочковой перегородки, утолщение передней стенки правого желудочка. Для определения вероятности ЛГ используют показатель скорости потока на трикуспидальном клапане (таблица 3).

Золотым стандартом в диагностике ЛГ является катетеризация правых отделов сердца (КПОС), которая проводится не только с целью верификации диагноза, но и для решения вопроса о выборе патогенетической фармакотерапии.

*Диагностическими критериями ЛГ являются наличие среднего давления в ЛА более 25 мм рт.ст. в покое и, более 30 мм рт.ст. при нагрузке, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) менее 15 мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 3 мм рт.ст./л/мин. (единицы Вуда) [15].*

С помощью острых фармакологических проб (ОФП) во время КПОС можно определить потенциальный успех лечения антагонистами кальция. Тест состоит в определении основных показателей гемодинамики в ответ на введение короткодействующих вазодилататоров: кислорода, смеси оксида азота, илопроста.

— едование функции внешнего дыхания позволяет верифицировать поражения дыхательных путей или паренхиматозное заболевание легких.

— Магнитно–резонансная томография сердца – проводится с целью оценки анатомии и функции правых отделов сердца.

— Компьютерная томография высокого разрешения показана для детальной оценки анатомии легких, легочных сосудов и средостения.

— Контрастная компьютерная томографическая ангиография легких рекомендована больным с ЛГ для оценки структуры, анатомии и особенностей гемодинамики легочного сосудистого русла.

— Вентиляционно–перфузионная сцинтиграфия – проводится с целью проведения дифференциального диагноза ИЛГ и хронической тромбоэмболической болезни легких (дефекты перфузии обнаруживаются в долевыми и сегментарных зонах).

— Биопсия легких не является обязательным методом исследования у больных ЛГ, может быть рекомендована при подозрении на наличие интерстициальных заболеваний легких, концентрической и альвеолярной дисплазии.

— УЗИ органов брюшной полости – проводится с целью исключения цирроза печени и/или портальной гипертензии.

— Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей и малого таза – позволяет верифицировать источник тромбоэмболии и оценить риск рецидива.

— Тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) используется у детей старше 7 лет. Тест имеет большое прогностическое значение. Полученный результат дистанции Т6МХ обратно коррелирует с функциональным классом ЛГ. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышение риска летальности.

## Фармакотерапия

Лечение ЛГ должно быть направлено на облегчение симптомов, улучшение качества жизни больных, предупреждение прогрессирования заболевания и увеличение продолжительности жизни. Независимо от причины ЛГ, всем больным показано ограничение физических нагрузок, активное лечение легочных инфекций, проведение вакцинаций против пневмококковой инфекции, гриппа.

Выделяют два вида фармакотерапии ЛГ:

*Симптоматическая:* оксигенотерапия, оральные антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды.

*Патогенетическая:* блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина.

*Оксигенотерапия:* известно, что вдыхание кислорода ведет к снижению легочного сосудистого сопротивления у пациентов с ЛГ, однако, сегодня нет рандомизированных исследований, которые бы подтверждали, что длительное использование кислорода является эффективным. Длительная оксигенация (15-18 часов в день) может остановить прогрессирование ЛГ у большинства пациентов, но при этом нормализация давления в легочной артерии не происходит [16, 17].

*Сердечные гликозиды, инотропные препараты.* В основе генеза прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности лежит глобальное снижение сократительной способности миокарда, что определяет показания к назначению сердечных гликозидов. Сегодня известно, что гипоксия, дыхательный ацидоз, гипокалиемия, которые сопровождают сердечную недостаточность способствуют повышению чувствительности миокарда к токсическому эффекту сердечных гликозидов. Поэтому данную группу препаратов следует назначать с большой осторожностью и в невысоких дозах /0,00001 г/кг/в сутки за 2 приема под контролем ЧСС/.

*Добутамин* используется в терминальной стадии заболевания и, в ряде случаев, позволяет достичь стабилизации состояния. Используют дозы 2,5-5 мкг/кг/мин., возможно постепенное увеличение скорости инфузии до 10 мкг/кг/мин.

*Диуретики:* показаны при прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности. Улучшают клиническое состояние пациентов с ЛГ [18, 19]. Показано назначение фуросемида 0,5–3 мг/кг/в сут-

Таблица 3 / Table 3

### Эхокардиографические критерии диагностики ЛГ

Echocardiographic criteria for the diagnosis of LH [14]

ЛГ мало вероятна	Пиковая скорость трикуспидальной регургитации $\leq 2,8$ м/с Систолическое давление в ЛА $\leq 36$ мм.рт.ст. Отсутствуют дополнительные ЭХО- критерии ЛГ
ЛГ вероятна	Пиковая скорость трикуспидальной регургитации $\leq 2,8$ м/с Систолическое давление в ЛА $\leq 36$ мм.рт.ст. Есть дополнительные ЭХО-КГ- критерии ЛГ
ЛГ достоверна	Пиковая скорость трикуспидальной регургитации $> 2,9$ м/с Систолическое давление в ЛА 37-50 мм.рт.ст.
	Пиковая скорость трикуспидальной регургитации $> 3,4$ м/с Систолическое давление в ЛА $> 50$ мм.рт.ст.

ки, триампура 1-2 мг/кг/в сутки, гипотиозида 1-3 мг/кг/в сутки, целесообразно назначение верошпирона 1-3 мг/кг/в сутки за 2 приема. Диуретическая терапия должна сопровождаться регулярным контролем уровня электролитов и функции почек.

**Антикоагулянты и дезагреганты:** длительная терапия антикоагулянтами значительно улучшает показатели гемодинамики. Сегодня препаратом выбора является варфарин в дозе 0,2 мг/кг/в сутки. Варфарин назначается однократно, вечером. Необходимо строгий лабораторный контроль: целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) должен находиться в диапазоне значений 1,5-2,5 [20]. В качестве альтернативы варфарину пациентам с ЛАГ может быть рекомендована терапия низкомолекулярными гепаринами (фраксипарин, клексан). У пациентов с ВПС целесообразно использовать кардиомагнил в дозе 3-10 мг/кг/сут или кишечнорастворимые формы аспирина (аспирин кардио, тромбо АСС). Длительное использование антикоагулянтов повышает выживаемость больных, но на общее состояние они обычно не влияют.

**Антагонисты кальция /АК/:** первые эффективные вазодилататоры, используемые у пациентов с ЛАГ. АК не только снижают давление в легочной артерии, но и улучшают клинические проявления и продолжительность жизни [21, 22]. Сегодня доказано, что АК эффективны только в высоких дозах и лишь у части больных. Использование данной группы препаратов сопряжено с рисками, связанными с системной гипотензией и снижением сердечного выброса. Препаратами выбора являются нифедипин и дилтиазем. Терапию начинают с малых доз, титрование проводят до максимально переносимых дозировок с учетом степени ЛГ.

**Рекомендуемые дозы для детей:** АК используют у детей старше 1 года.

**Дилтиазем** – начальная доза 0,5-0,7 мг/кг на прием 3 раза в сутки перорально с постепенным повышением дозы до 1-1,7 мг/кг на прием 3 раза в сутки. Препараты с пролонгированным высвобождением применяются только при переносимости эффективной дозы препарата короткого действия.

**Нифедипин** – начальная доза 0,2-0,3 мг/кг на прием 3 раза в сутки перорально с постепенным повышением дозы до 1-2,5 мг/кг на прием 3 раза в сутки.

**Амлодипин** – начальная доза 0,05 мг/кг на прием 2 раза в сутки перорально, с постепенным ее увеличением в зависимости от переносимости до 2,5-10 мг на прием 2 раза в сутки.

Положительный терапевтический эффект на вазодилататоры отмечается у 40 % пациентов с ЛАГ.

**Современная терапия ЛГ воздействует на три основных патогенетических звена:**

**1. Функциональную активность эндотелина.**

Эндотелин-1 (ЭТ-1) занимает ведущую роль в генезе ЛГ. Это пептид эндотелиального происхождения, является самым мощным вазоконстриктором с митогенными свойствами. ЭТ-1 связывается с двумя типами рецепторов – тип А (ЭТА), локализуемыми

ся на ГМК и тип В (ЭТВ), функционирующих на эндотелиальных и ГМК. Активация ЭТА и ЭТВ рецепторов ГМК вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект с реализацией патологических эффектов ЭТ-1. Инактивация рецепторного аппарата способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции оксида азота и освобождению простаглицлина – мощного вазодилататора и ингибитора активации тромбоцитов [23, 24, 25].

**Группа антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ):**

**Траклир (бозентан)** первый пероральный антагонист рецепторов эндотелина. Препарат блокирует нежелательные эффекты эндотелина при ЛГ, замедляет темпы прогрессирования заболевания, способствует улучшению клинического течения ЛГ.

**Траклир (бозентан)** – единственный официально разрешенный на территории РФ препарат, рекомендованный к использованию у детей. Стартовая доза – 2 мг/кг/в сутки; поддерживающая доза составляет 4 мг/кг/в сутки за 2 приема.

**2. Изменение баланса оксида азота:**

**Оксид азота (NO):** мощный эндогенный вазодилататор, селективно действует на сосуды малого круга кровообращения, улучшает оксигенацию крови. Оксид азота повышает уровень циклического гуанозин-фосфата (цГМФ), участвующего в каскаде реакций, приводящих к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. В организме оксид азота быстро метаболизирует с образованием токсичных продуктов обмена, связывается с оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и нитратов. Выявлена значительная вариабельность гемодинамического действия оксида азота: 20-40% пациентов не реагируют на его введение. Эффективность и безопасность длительной ингаляционной терапии требует дальнейшего изучения. В настоящее время оксид азота не используются в качестве метода постоянной терапии, а рекомендуется в виде 2-3 недельных курсов в течении 5-6 часов в сутки, начиная со стартовой дозы 20 ppm., при отсутствии эффекта, дозу увеличивают до 40 ppm. Использование высоких доз NO приводит к развитию метгемоглобинемии.

**Силденафил (Sildenafil)** мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5) (ИФДЭ5). ИФДЭ5 воздействует на ведущее звено патогенеза ЛАГ – изменение баланса оксида азота в результате нарушения его синтеза в сочетании с активацией тромбоцитов, освобождением биологически активных веществ (тромбоксана, серотонина, факторов свертываемости). ИФДЭ5 способствуют повышению уровня цГМФ в ГМК и стимулируют дилатацию легочных сосудов [26, 27, 28, 29].

**Силденафил** – одобрен FDA в качестве моно и комбинированной терапии у пациентов с ЛГ. Назначается в дозе 1-4 мг/кг/сут в 3 приема.

**3. Функциональную активность простаглицлина:** использование эффектов простаглицлина и его аналогов для лечения различных форм ЛГ является перспективным направлением. **Простаноиды** – фармакологическая группа мощных вазодилататоров с

широким спектром дополнительных эффектов (антиагрегационным, антипролиферативным, цитопротективным). Простаноиды не только успешно снижают давление в легочной артерии, но и замедляют ремоделирование легочных сосудов, препятствуют тромбообразованию [30-33].

Эпопростенол (Epoprostenol) – первый синтетический простагландин, представляет собой простагландин I<sub>2</sub>-простагландин. Доказана эффективность терапии эпопростенолом в педиатрии. Доза препарата титруется постепенно в зависимости от клинических проявлений: начинают терапию с 2-4 нг/кг/мин и доводят до лечебной дозы 20-40 нг/кг/мин. Сложности терапии заключаются в необходимости подбора индивидуальной дозы, переносимости препарата и ухода за внутривенным катетером.

*Илопрост* (вентавис) – стабильный аналог простагландина, рекомендован для ингаляционного лечения ЛГ. Доказана эффективность использования препарата в педиатрии. Начальная доза илопроста составляет 2,5-5 мкг/ингаляцию. Сложности терапии заключаются в режиме дозирования до 6-12 раз в сутки. Дети нуждаются в более высоких дозах простагландинов, чем взрослые. У детей чаще развивается толерантность к препарату, что требует постоянного контроля и проведения коррекции дозы. Влияние илопроста на долгосрочный прогноз остается еще недостаточно изученным.

### Хирургическое лечение

*Проведение предсердной септостомии:* создание шунта справа-налево позволяет улучшить гемодинамику: снизить давление в правом предсердии, уменьшить перегрузку правого желудочка, улучшить оксигенацию, снизить симпатическую гиперактивацию. Данный метод показан пациентам с III и IV ФК (ВОЗ), с повторяющимися синкопальными состояниями, рефрактерной к терапии правожелудочковой сердечной недостаточностью.

**Методы трансплантации легких и сердца** разработаны для лечения терминальной стадии ЛАГ в 1980-х годах. Синтез новых современных патогенетических препаратов привел к сокращению количества пациентов, нуждающихся в трансплантации. Тем не менее, долгосрочный прогноз больных с высоким функциональным классом по NYHA остается крайне неблагоприятным.

Выбор тактики лечения ЛГ у детей определяется тяжестью заболевания и требует комбинации тактических решений, включающих: рекомендации по коррекции образа жизни, методам физической и психологической реабилитации, вакцинации; проведение поддерживающей медикаментозной терапии: коррекция гипоксемии, ацидоза, обезболивание, седацию, назначение антикоагулянтов, диуретиков, сердечных гликозидов, инотропных препаратов; меры, направленные на коррекцию ассоциированного заболевания; специфическую терапию ЛАГ, включающую медикаментозную вазодилатирующую и антипролиферативную терапию и хирургические методы лечения.

**Прогноз** ЛГ зависит от формы, стадии развития и течения основного заболевания. Ежегодная смертность при современных методах лечения составляет 15%. Ведущими предикторами неблагоприятного исхода являются: верификация диагноза в грудном возрасте, наличие III – IV ФК по NYHA; низкая толерантность к физическим нагрузкам; высокие показатели давления в легочной артерии и правом предсердии; прогрессирующая правожелудочковая недостаточность с выраженными гемодинамическими нарушениями; биохимическими маркерами являются повышение уровня BNP и N концевой фрагмента его предшественника NT-pro BNP. Большой вклад в прогрессирующее течение заболевания вносят системные заболевания соединительной ткани, тромбозомболические состояния.

### Заключение

Таким образом, углубленное изучение патогенетических механизмов ЛГ способствует созданию новых групп препаратов. Сегодня рассматривается целесообразность комбинированной терапии ЛГ, одновременно воздействующей на ведущие механизмы развития патологии, особенно это актуально для пациентов, которые рефрактерны к монотерапии. Комбинированная терапия представляется весьма эффективной с точки зрения функционального состояния больных, однако ее влияние на отдаленный прогноз требует изучения. Сегодня проблема совершенной диагностики и эффективного лечения ЛГ до конца не решена. Однако, достигнутое в последнее десятилетие прогресс в патогенетической терапии позволяет надеяться на появление новых препаратов, способных существенно улучшить прогноз.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Simonneau G., Gatzoulis M., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: D34-D41.
2. Van Loon R., Roofthoof M., Hillege H. et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation.* 2011; 124(16): 1755-1764.
3. Lammers A., Apitz C., Zartner P. et al. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/pediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Heart.* 2016; 102: iil-13.
4. Hansmann G., Apitz C., Abdul-Khaliq H. et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension. The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016; 102: ii86-ii100.
5. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. *Клинические рекомендации. М.: НЦССХ им. А.М. Бакулева.* 2015; 1: 5-25. [Bokeria L.A., Gorbachevsky S.V., Schmalz A.A. Pediatric hypertensive vascular disease associated with congenital heart defects. *Clinical guidelines. М.: Bakulev them. A.N. Bakulev.* 2015; 1: 5-25. (In Russ.).]
6. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. В кн.: *Детская кардиохирургия. Руководство для врачей.* М., 2016:

833-850. [Gorbachevsky S.V., Schmalz A.A. Hypertensive vascular disease associated with congenital heart defects. In the book.: *Pediatric cardiac surgery. Guide for doctors*. М., 2016: 833-850. (In Russ.).]

7. Бокерия Л. А., Горбачевский С.В., Школьников М. А. *Легочная гипертензия у детей*.-Москва, 2013-416 с. [Bokeria L. A., Gorbachevsky S.V., Shkol'nikova M.A. *Pulmonary hypertension in children*. Moscow. 2013. 416 p. (In Russ.).]

8. Шмальц А.А., Белкина М.В., Горбачевский С.В. Специфические легочные вазодилататоры после операции Фонтена. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2017; 14(1): 16-25. [Schmalz A.A., Belkina M. V., Gorbachevsky S.V. Specific pulmonary vasodilators after the surgery, Fontaine. *Children's heart and vascular diseases*. 2017; 14(1): 16-25. (In Russ.).]

9. Шмальц А.А., Нишонов Н.А. Атриосептостомия у больных с легочной гипертензией. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 5: 18-25. [Schmalz A. A., Nishonov N. A. Atriostomy in patients with pulmonary hypertension. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2015; 5: 18-25. (In Russ.).]

10. Sztymf 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: 1377-1383.

11. Roberts K., McElroy J., Wong W. et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J*. 2004; 24: 371-374.

12. Soubrier F., Chung W., Machado R. et al. Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D13-21.

13. Lammers A., Adatia I., Cerro M. et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011; 1: 286-285.

14. Rger R., Bonnet D. Treatment options for pediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2010; 19(118): 321-330.

15. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Белкина М.В., Гренадеров М.А., Барышников И.Ю., Пурсанов М.Г., Татарян Ф.Э., Горчакова А.И. Анастомоз Поттса у детей с легочной гипертензией: 7 операций в одной клинике и обзор мирового опыта. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2016; 13(4): 189-198. [Gorbachevsky S. V., Schmalz A.A., Belkina M. V., Grenadiers M.A., Baryshnikova I.Y., Pursanov M.G., Tataryan F.E., Gorchakov A. I. Potts Anastomosis in children with pulmonary hypertension: 7 operations in one clinic and review of world experience. *Children's heart and vascular diseases*. 2016; 13(4): 189-198. (In Russ.).]

16. Maslach-Hubbard A., Bratton S. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: History, development and current status. *World J Crit Care Med*. 2013; 2(4): 29-39.

17. Горбачевский С.В., Белкина М.В., Шмальц А.А., Айбазов Р.А. Применение Бозентана у больных с осложненным течением гемодинамической коррекции функционально единственного желудочка с исходной легочной гипертензией. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания*. 2015; 16(S3): 14. [Gorbachevsky S.V., Belkina M.V., Schmalz A.A., Aibasov R.A. The Use of Bosentan in patients with a complicated course of hemodynamic correction of a functionally single ventricle and pulmonary hypertension the original. *Bulletin of the Bakulev them. A. N. After Bakulev Russian Academy of medical Sciences of cardiovascular disease*. 2015; 16(S3): 14. (In Russ.).]

18. Горбачевский С.В., Мажидов У.А., Горчакова А.И. Хирурги-

ческое лечение врожденных пороков сердца с синдромом Эйзенменгера. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016; 58(3): 124-129. [Gorbachevsky S.V., Mazhidov U.A., Gorchakova A.I. Surgical treatment of congenital heart defects with Eisenmenger syndrome. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2016; 58(3): 124-129. (In Russ.).]

19. Moledina S., Hislop A., Foster. et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: A national cohort study. *Heart*. 2010; 96: 1401-6.

20. Peacock A., Murphy N., McMurrey J. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2007; 30: 104-109.

21. Barst R., Maislin G., Fishman A. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999; 99(9): 1197-1208.

22. Douwes J., Van Loon RL, Hoendermis ES, et al. Acute pulmonary vasodilator response in pediatric and adult pulmonary arterial hypertension: Occurrence and prognostic value when comparing three response criteria. *Eur Heart J*. 2011; 32(24): 3137-3146.

23. Hislop A., Moledina S., Foster H et al. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*. 2011; 3(1): 70-77.

24. Alghamdi M., Steinraths M., Panayiotopoulos C. et al. Primary pulmonary arterial hypertension and autoimmune polyendocrine syndrome in a pediatric patient. *Pediatric Cardiol*. 2010; 31: 72-74.

25. Beghetti M., Hoepfer M., Kiely D. et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: Results from the European post marketing surveillance program. *Pediatric Res*. 2008; 64(2): 200-204.

26. Ivy D., Rosenzweig E., Lemarie J. et al Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol*. 2010; 106(9): 1332-1338.

27. Mourain P., Sontag M., Ivy D., Abman S. Effects of long-term sildenafil treatment of pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatric*. 2009; 154: 379-84.

28. Barst R., Beghetti M., Pulido T., Layton G. STARTS-2. Long-Term Survival With Oral Sildenafil Monotherapy in Treatment-Naïve Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2014; 129: 1914-1923.

29. Midany A, Mostafa E., Azab S., Hassan G. Preoperative sildenafil therapy for pulmonary hypertension in infants undergoing congenital cardiac defect closure. *Interact Cardiovascular Thoracic Surg*. 2013; 17(6): 963-968.

30. Vargas-Origel A., Gomez-Rodriguez G., Aldana-Valenzuela C., Vela-Huerta M., Alarcon-Santos SB, AmadoR-Licon N. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*. 2010; 27(3): 225-230.

31. Souza R., Pulido T., Channick R., et al. Long-Term Survival and Safety with Macitentan in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the SERAPHIN Study and Its Open-Label Extension. *Pharmacological treatment of pulmonary hypertension*. 2017; May 1: A2294-A2296.

32. Krishnan U., Krishnan S., Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with never oral therapies. *Pediatric Cardiol*. 2008; 29: 1082-6.

33. Gorbachevskiy S., Shmalts A., Zaets S. Potts Shunt in Patients with Suprasystemic Pulmonary Arterial Hypertension: Does the Size Matter? *Anatomy & Physiology*. 2017; 7(2): e140.

Поступила / Received 03.10.2018

Принята в печать / Accepted 12.11.2018

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Триль Виктория Евгеньевна; тел.: +7 (918) 222-96-66; e-mail: v.tril@mail.ru;

Россия, 350028, г. Краснодар, ул. Восточно-Кругликовская, д. 22/2, кв. 334.

**Corresponding author:** Victoria E. Trill; tel.: +7 (918) 222-96-66; e-mail: v.tril@mail.ru; d. 22/2, sq. 334, st. Vostochno-Kruglikovskaya, Krasnodar, Russia, 350028.