

**СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ  
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ  
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ  
ДЕТЯМ С ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ  
(ПРОЕКТ)**

**2015 год**

## Оглавление

МЕТОДОЛОГИЯ.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
ОПРЕДЕЛЕНИЕ .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
КОДЫ МКБ 10.....	6
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	6
ЭТИОЛОГИЯ.....	7
ПАТОГЕНЕЗ.....	7
ПАТОМОРФОЛОГИЯ.....	8
КЛАССИФИКАЦИЯ .....	8
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ.....	10
ДИАГНОСТИКА.....	11
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b> 8
ЛЕЧЕНИЕ.....	18
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ.....	30
ПРОФИЛАКТИКА.....	31
ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	31
Приложения.....	32

# **Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с легочной гипертензией**

Данные клинические рекомендации подготовлены совместно с Ассоциацией детских кардиологов России, рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на .....

Авторский коллектив:

Миклашевич И.М., к.м.н.  
Горбачевский С.В., д.м.н, профессор  
Школьников М. А., д.м.н, профессор  
Абдулатипова И.В.  
Иванов С.Н., д.м.н., профессор  
Яковлева Л.В., д.м.н, профессор  
Садыкова Д.И., д.м.н, профессор

## **МЕТОДОЛОГИЯ**

**Методы, используемые для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Описание методов, использованных для анализа доказательств**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:** заполнялись авторами клинических рекомендаций.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:** консенсус экспертов.

**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

**Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций**

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (детских кардиологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

#### **Консультация и экспертная оценка**

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

#### **Рабочая группа**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

#### **Основные рекомендации**

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (А-С) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 1.

Схема для оценки уровня рекомендаций

<b>Степень достоверности рекомендаций</b>	<b>Соотношение риска и преимуществ</b>	<b>Методологическое качество имеющихся доказательств</b>	<b>Пояснения по применению рекомендаций</b>
<b>1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</b>	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
<b>1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</b>	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
<b>1С</b> <b>Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</b>	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
<b>2А</b> <b>Рекомендация низкой силы, основанная на доказательствах высокого качества</b>	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.
<b>2В</b> <b>Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</b>	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме). Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.
<b>2С</b> <b>Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</b>	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Легочная гипертензия (ЛГ) – хроническое, а в детском возрасте часто фатальное, заболевание, которое характеризуется ремоделированием легочного сосудистого русла, прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, правожелудочковой недостаточностью и преждевременной смертностью.

Это - сложное патофизиологическое состояние, имеющее гемодинамические критерии.

**Критерием постановки диагноза легочной гипертензии является повышение давления в легочной артерии 25 мм.рт.ст. и более, определяемые в покое при катетеризации полостей сердца**

Критерием постановки диагноза легочной гипертензии у детей является:

- 1. Повышение среднего давления в легочной артерии  $\geq 25$  мм в покое, индекса легочного сосудистого сопротивления более 3 Ед Вуда/ $m^2$  при бивентрикулярном кровообращении;**
- 2. Повышение индекса легочного сосудистого сопротивления более 3 Ед Вуда/ $m^2$  при транспульмональном градиенте более 6 мм.рт.ст. у пациентов с кавапульмональными анастомозами.**

## КОДЫ МКБ 10

I27 Другие формы легочно-сердечной недостаточности

I27.0 Первичная легочная гипертензия

Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая)

I27.1 Кифосколиотическая болезнь сердца

I27.2 Ассоциированные формы легочной гипертензии

I27.8 Другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности

I27.9 Легочно-сердечная недостаточность неуточненная

Хроническая болезнь сердца легочного происхождения

Легочное сердце [cor pulmonale] (хроническое) БДУ

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание встречается в любом возрасте. Истинная распространенность различных ее форм неизвестна.

В странах, где помощь пациентам с ЛГ централизована, распространенность ее значительно варьирует в зависимости от региона, возраста и пола популяции, составляя от 15 до 50 на 1 000 000 взрослых и от 2,2 до 15, 6 на 1 000 000 детей. В разных популяциях соотношение лиц женского и мужского пола варьирует от 1,9:1 до 2,5:1. Идиопатическая ЛАГ встречается от 0,7 до 4,4 на 1000 000 детей и от 5,9 до 25 на 1000 000 взрослых. Распространенность ЛАГ, ассоциированной с ВПС, составляет 2,2 - 15,6 на 1000 000 детей и 1,7 - 12 на 1000 000 взрослых. До 50% всех случаев обусловлены синдромом Эйзенменгера.

В соответствии с определением редкого заболевания ч.1- ст.44 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан РФ» от 26.01.2012 г. легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является редким («орфанным») заболеванием. В "Перечень жизнеугрожающих и хронических, прогрессирующих, редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности» Постановления Правительства РФ от 26.04.2012 N 403 "О порядке ведения федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими, прогрессирующими, редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их

инвалидности, и его регионального сегмента» в п.23 включена легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная) (Код МКБ-10: I27.0)

## ЭТИОЛОГИЯ

Легочная гипертензия - это гетерогенное, а у детей, нередко многофакторное состояние, которое может осложнять большой спектр заболеваний, включая врожденные пороки сердца, системные заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ инфекцию, портальную гипертензию, патологию щитовидной железы, болезни накопления, гемоглобинопатии, бронхолегочную патологию, либо быть самостоятельным заболеванием. Кроме того, ЛГ ассоциируется с рядом генетических и хромосомных аномалий (ассоциацией VACTERL, синдромом CHARGE, синдромом Поланда, синдромом Адамса-Оливера, трисомия 13, 18, 21, синдром Ди Джорджа, синдром Нунана, болезнь фон Реклингаузена, синдром Dursun, синдром Канту).

В случае, когда взаимосвязь синдрома легочной гипертензии и выявленного заболевания установлена, состояние расценивается как *ассоциированная* легочная гипертензия. Если проведенное обследование не позволяет выявить причину, обусловившую развитие заболевания, состояние может быть расценено как *идиопатическая* легочная артериальная гипертензия.

Диагноз идиопатической ЛАГ (иЛАГ) – диагноз - исключение, означающий спорадический случай ЛАГ в отсутствие генетических, хромосомных аномалий или известных триггерных факторов, ассоциирующихся с риском развития ЛАГ.

При наличии двух и более пораженных членов семьи или выявлении у больного генетической мутации, ассоциирующейся с ЛАГ, заболевание расценивается как наследственная форма ЛАГ.

По данным международного регистра педиатрической легочной гипертензии, среди всех зарегистрированных случаев ЛГ у детей, у 88% пациентов диагностирована легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). Последняя в 57% случаев была представлена идиопатическими и наследственными формами, в остальных - ассоциированными формами. В подавляющем числе (более 85%) ассоциированные формы были представлены ЛАГ, развившейся на фоне врожденных пороков сердца (ЛАГ-ВПС), в 12% - ЛАГ, ассоциированные с заболеваниями легких и гипоксемией, в 1% случаев установлена тромбоэмболическая ЛГ, еще реже - остальные группы.

В Российской Федерации так же, как в странах СНГ и ряде стран «третьего мира», свыше 70% ЛАГ - это дети или взрослые с врожденными пороками сердца, у которых либо вообще не выполнялась коррекция порока, либо она была выполнена поздно и не привела к регрессу ЛАГ.

До настоящего времени, факторы, запускающие каскад патологических механизмов, приводящих к ремоделированию легочного сосудистого русла, остаются невыясненными.

В 70% случаев семейных форм и в 11-40% спорадических случаев идиопатической ЛАГ выявляется мутация в гене BMPR2, кодирующего рецептор типа II к протеину костного морфогенеза, для которой характерен аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью гена. Гетерозиготная мутация в гене, кодирующем активинподобную киназу 1 типа (ALK1), endoglin (ENG) выявлена в случаях наследственной геморрагической телеангиоэктазии, ассоциирующейся с тяжелой злокачественной ЛАГ. Ведется поиск генетического субстрата у больных с ассоциированными формами ЛГ.

## ПАТОГЕНЕЗ

ЛГ – это прогрессирующее заболевание, характеризующееся интенсивным ремоделированием легочного сосудистого русла, с преимущественным поражением дистальных легочных артерий и артериол. Характерный паттерн поражения легочного артериального русла приводит к затруднению кровотока в нем, возрастающему увеличению

легочного сосудистого сопротивления и ремоделированию правого желудочка, с последующим присоединением правожелудочковой, а затем и бивентрикулярной сердечной недостаточности. В основе патогенеза ЛГ лежит каскад патологических механизмов, включая запуск эндотелиальной дисфункции, повышение выработки серотонина, тромботическое повреждение *in situ*, (а не в результате тромбоэмболии), развитие диффузного артериита.

Основным патогенетическим механизмом ЛГ является нарушение регуляции тонуса мышечного слоя сосудов легких, вызванное эндотелиальной дисфункцией. Развитие последней включает несколько путей: снижение выработки эндотелиальными клетками медиатора вазодилатации простаглицина, изменение механизма выработки оксида азота, (также мощного вазодилататора, продуцируемого эндотелиальными клетками) и повышенная продукция мощного вазоконстрикторного пептида эндотелиального происхождения, с митогенными свойствами - эндотелина -1.

Нарушение баланса между вазоконстриктивными и вазодилататорными веществами в сторону вазоконстрикции приводит к затруднению кровотока в сосудах легких, что в свою очередь способствует высвобождению медиаторов из клеток эндотелия, запуская патологический каскад ремоделирования сосудов легких.

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Патологические изменения затрагивают преимущественно дистальные сегменты легочных артерий (менее 500  $\mu\text{m}$  в диаметре), с вовлечением всех слоев сосудистой стенки, включая гиперплазию интимы в виде моно или поликлональной клеточной пролиферации, гипертрофию гладких мышечных клеток, с последующей вазоконстрикцией, утолщением, фиброзом адвентиции, с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов, тромботические повреждения *in situ*. В эндотелии сосудов легких нарушается соотношение метаболитов простаглицина и тромбоксана в сторону усиления активности тромбоксана.

Специфические повреждения артерий и артериол легких, известные как артериопатия при легочной гипертензии, приводят к затруднению кровотока в них, в ряде случаев к полной облитерации просвета сосудов. В тяжелых случаях структурные изменения приводят к потере функции до 80% легочных артерий мелкого калибра, что неизменно приводит к прогрессирующему увеличению легочного сосудистого сопротивления.

*Таблица 2. Патоморфологическая классификация васкулопатий при ЛГ (Венеция, 2003 г.)*

1. Легочная артериопатия (пре- и интраацинарные артерии) <i>Подгруппы:</i> а) легочная артериопатия с изолированной гипертрофией меди б) легочная артериопатия с гипертрофией меди и утолщением интимы (клеточное, фибротическое) в) легочная артериопатия с плексиформным повреждением и / или дилатацией г) легочная артериопатия с изолированным артериитом 1А Описанное выше, но с сопутствующими изменениями вен и венул (клеточное и/или фибротическое утолщение интимы, мускуляризация)
2. Легочная окклюзионная венопатия с сопутствующей артериопатией или без нее
3. Легочная микроваскулопатия с сопутствующей артериопатией и/или венопатией или без них
4. Неклассифицируемые изменения

## КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Легочная гипертензия может быть самостоятельным заболеванием, либо синдромом, осложняющим большой спектр состояний. Первая клиническая классификация легочной



гипертензии, предложенная Всемирной организацией здравоохранения в 1973 г, включала только 2 категории: первичная и вторичная легочная гипертензия. За прошедшие сорок лет произошли значительные изменения в понимании этиологии и патофизиологии, а также наличия клинических различий и сходства разных вариантов ЛГ. В 2013 г. в Нице (Франция) на V всемирном симпозиуме, посвященном легочной гипертензии, принята модифицированная классификация ЛГ, включающая пять групп и 27 подгрупп (Табл.3).

Табл. 3 Клиническая классификация легочной гипертензии (Nice , 2013)

Легочная артериальная гипертензия
1.1 Идиопатическая ЛАГ
1.2 Наследственная ЛАГ
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3 Генетический фактор неизвестен.
1.3 Лекарственная или токсическая ЛАГ
1.4 Ассоциированная с:
1.4.1 Заболеваниями соединительной ткани
1.4.2 ВИЧ- инфекцией
1.4.3 Портальной гипертензией
1.4.4 Врожденными пороками сердца
1.4.5 Шистосомозом
1' Легочная вено-окклюзионная болезнь и\или легочный вено-окклюзионный гемангиоматоз
1'' Персистирующая легочная гипертензия новорожденных
2. ЛГ, обусловленная болезнями левых камер сердца:
2.1 Систолическая дисфункция ЛЖ
2.2 Диастолическая дисфункция ЛЖ
2.3 Поражение аортального и митрального клапанов
2.4 Врожденная или приобретенная обструкция путей притока и оттока ЛЖ
. ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и\или гипоксемией:
3.1 Хронические обструктивные заболевания легких
3.2 Интерстициальные заболевания легких
3.3 Другие заболевания легких со смешанным рестриктивным и обструктивным паттерном
3.4 Расстройства дыхания во сне
3.5 Альвеолярная гиповентиляция
3.6 Высокогорная легочная гипертензия.
3.7. Нарушение развития легких
4. Тромбоэмболическая легочная гипертензия
5. Легочная гипертензия с неясными и множественными механизмами развития
5.1. Гематологические заболевания: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз легких, лимфангиолейомиоматоз
5.3. Метаболические заболевания: нарушение обмена гликогена, болезнь Гоше, тиреоидная дисфункция
5.4. Другие: Обструкция опухолью, фиброзный медиастинит, ХПН, сегментарная ЛГ

На V всемирном симпозиуме, посвященном легочной гипертензии также предложена модификация ЛГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (Табл. 4).

Табл.4 *Классификация легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца*

1.	Синдром Эйзенменгера
2.	Легочная артериальная гипертензия при системно-легочных шунтах и лево-правом сбросе
2.1	Операбельная
2.2	Неоперабельная
3.	Легочная артериальная гипертензия, сопутствующая ВПС
4.	Послеоперационная легочная артериальная гипертензия

Классификация ЛГ, модифицированная в Ницце в 2013 г достаточно проста и широко используется в качестве рабочего инструмента, как в ежедневной клинической практике, так в различных эпидемиологических исследованиях, включая национальные и региональные регистры легочной гипертензии. Объединение различных вариантов легочной гипертензии обусловлено общими для конкретной группы подходами к тактике ведения. Таким образом, классификация ЛГ Nice 2013 ориентирована на выбор тактики лечения. Однако, несмотря на наличие пункта 1.5 «Персистирующая легочная гипертензия новорожденных» данная классификация мало учитывает особенности и выраженную гетерогенность заболевания в детском возрасте.

В 2011 г на международной конференции в Панаме, посвященной проблеме легочной гипертензии у детей предложен термин *педиатрическая легочная гипертензивная сосудистая болезнь* и представлена первая клиническая классификация легочной гипертензии у детей, включающая десять основных групп и более 100 подгрупп (Табл. 4). Педиатрическая классификация не ориентирована на выбор метода лечения. Нозологии объединены в группы на основании общих патогенетических и патофизиологических признаков. Цель ее - систематизировать выраженную гетерогенность легочной гипертензии во всех возрастных категориях от внутриутробного периода до подросткового возраста, улучшить понимание патогенеза и патофизиологии заболевания, тем самым облегчить сложную задачу диагностического поиска у ребенка с выявленной легочной гипертензией. Панамская классификация ЛГ представлена в табл. 5.

Таблица 5. *Основные группы педиатрической легочной гипертензивной сосудистой болезни (Panama, 2011)*

1.	Пренатальная лёгочная гипертензия
2.	Персистирующая лёгочная гипертензия новорождённых
3.	Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями сердца у детей
4.	Легочная гипертензия, ассоциированная с бронхолёгочной дисплазией
5.	Изолированная лёгочная артериальная гипертензия
6.	Лёгочная гипертензия, ассоциированная с генетическими или хромосомными заболеваниями и синдромами
7.	Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями лёгких
8.	Тромбоэмболическая легочная гипертензия
9.	Легочная гипертензия, ассоциированная с гипобарическими и/или гипоксическими состояниями
10.	Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями других органов и систем

Подробная классификация лёгочной гипертензии у детей представлена в Приложении 1.

### **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ**

Начальные проявления ЛГ могут быть стерты, симптомы неспецифичны. В среднем от момента появления симптомов до диагностики заболевания проходит около 2 лет.

В основе большинства клинических признаков и симптомов легочной гипертензии лежит *хроническая гипоксемия и снижение сердечного выброса*, умеренно выраженное в покое и резкое его снижение на фоне физической нагрузки.

Основными факторами, провоцирующими ухудшение состояния, чаще всего являются ОРВИ, бронхиты или пневмонии.

**Ведущие жалобы:**

- 1) Снижение переносимости физических нагрузок, прогрессирующая слабость;
- 2) Одышка, несоответствующая тяжести интеркуррентного заболевания;
- 3) Головокружения, синкопальные состояния, провоцируемые физической нагрузкой;
- 4) Кашель;
- 5) Кровохарканье;
- 6) Боли в грудной клетке неопределенного характера: давящие, ноющие, колющие, сжимающие; они не имеют четкого начала, длятся от нескольких минут до суток, усиливаются при физическом напряжении, обычно не купируются после приема нитроглицерина;
- 7) Перебои в ритме сердца, сердцебиения;
- 8) Снижение аппетита, недостаточный набор веса, отставание в психомоторном и физическом развитии, частые простуды;
- 9) Отеки.

**Основные клинические признаки:**

- 1) Отставание в физическом и психомоторном развитии, астеничный тип конституции;
- 2) Бледность, реже возможен центральный, периферический и смешанный цианоз;
- 3) Изменение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей пластин в виде «часовых стекол»;
- 4) Расширенные и наполненные вены шеи в клиноположении и ортостазе;
- 5) Положительный венный пульс;
- 6) Изменение формы грудной клетки («бочкообразная» грудная клетка);
- 7) Усиленный, разлитой сердечный толчок при пальпации;
- 8) Пульсация во II межреберье слева от грудины, определяемая пальпаторно;
- 9) Смещение правой границы относительной сердечной тупости вправо и расширение абсолютной тупости;
- 10) Усиление, акцент II тона над легочной артерией;
- 11) Диастолический шум относительной недостаточности клапана легочной артерии (шум Грехема-Стилла);
- 12) Систолический шум трикуспидальной недостаточности;
- 13) Аускультативные признаки ассоциированных пороков сердца;
- 14) Гепатомегалия, асцит, похолодание конечностей, отеки нижних конечностей.

В случае тяжелой легочной гипертензии высока вероятность развития легочных гипертензионных кризов, которые могут также сопровождаться нарушениями ритма сердца, синкопе и могут привести к летальному исходу.

Наиболее частой причиной смерти больного иЛАГ является левожелудочковая недостаточность на фоне резкого снижения минутного объема большого круга кровообращения и относительной недостаточности коронарного кровотока.

## **ДИАГНОСТИКА**

При оценке **anamnestических данных** необходимо учитывать следующие факторы:

- 1) Возраст на момент появления симптомов ЛГ и степень их прогрессирования;
- 2) Возраст на момент верификации диагноза ЛГ;
- 3) Указание на наличие у ребенка заболеваний, ассоциирующихся с развитием заболевания;

- 4) Соответствие степени тяжести ассоциированного заболевания и степени тяжести ЛГ;
  - 5) В случае ЛАГ, ассоциированной с ВПС уточняется, проводилась ли оперативная коррекция порока, ее тип, степень ЛГ до операции, а также в раннем и позднем послеоперационном периоде;
  - 6) Указание на прием препаратов или токсинов, ассоциирующихся с развитием ЛГ;
  - 7) Проживание с раннего возраста на высоте свыше 3000 м над уровнем моря;
  - 8) Указание на наличие и тип ЛГ у родственников 1-2 степени родства;
  - 9) Верифицированная мутация в генах *BMPR2*, *ALK1*, *ENG*, *SMAD9*, *CAVI*, *KCNK3*
- Принимая во внимание разную степень пенетрации мутаций, даже при отсутствии или нечетких симптомах у родственников больного ЛАГ, желательное проведение клинического и эхокардиографического скрининга на наличие признаков ЛГ у родственников 1 степени родства.

### **Критерии диагностики легочной гипертензии**

Диагноз легочной гипертензии может быть заподозрен на основании данных анамнеза, включая семейный, оценки жалоб пациента и родителей, результатов физикального обследования, ЭКГ, эхокардиографии, рентгенографии грудной клетки. Критерием постановки диагноза являются показатели инвазивного мониторинга давления в легочной артерии, полученные при катетеризации полостей сердца, включающие определение среднего давления в легочной артерии, показателя легочного сосудистого сопротивления, соотношения легочного к системному сопротивлению, давления заклинивания легочной артерии. Диагностика ЛГ возможна методом эхокардиографии, однако неинвазивная оценка легочной гемодинамики имеет ряд ограничений.

Процесс диагностики ЛГ требует проведения ряда исследований, направленных на выявление критериев легочной гипертензии, установление возможной причины ее возникновения, определение клинического класса, оценку степени функциональных и гемодинамических нарушений.

### **Электрокардиография**

ЭКГ должна проводиться во всех случаях подозрения на ЛГ, а также в процессе динамического наблюдения за больными с уже установленным диагнозом.

Основными диагностическими маркерами являются признаки *гипертрофии правого желудочка*, определяемые в 87% случаев ЛАГ:

- отклонение электрической оси вправо;
- увеличение амплитуды зубца R, уменьшение амплитуды зубца S с соотношением R/S более 1 в отведении V<sub>1</sub>;
- увеличение амплитуды зубца S при уменьшении амплитуды зубца R (R/S менее 1) в отведении V<sub>5</sub> и V<sub>6</sub>;
- комплекс qR в V<sub>1</sub> или rSR' паттерн в отведении V<sub>1</sub>;
- увеличение амплитуды P волны более 2,5 мм в отведении II, III и aVF с отклонением оси волны P во фронтальной плоскости 75° и более;
- Возможны суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма.

### **Рентгенография грудной клетки**

В 90% случаев на момент постановки диагноза ЛГ при рентгенографии выявляются патологические изменения, включающие дилатацию камер сердца и легочной артерии на фоне прерывания контрастирования периферических легочных сосудов.

Рентгенография также должна быть проведена для исключения сочетанной бронхолегочной патологии и при подозрении на тромбоэмболическую легочную гипертензию, кифосколиоз. При этом, степень и распространенность выявленных изменений может не соответствовать степени легочной гипертензии.

Основными рентгенологическими признаками ЛАГ являются:

- повышение прозрачности легочных полей на периферии за счет обеднения легочного рисунка;
- выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, которые формируют в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца;
- расширение корней легких;
- увеличение правых отделов сердца.

У больных с мягкой ЛГ рентгенологическая картина легких и сердца может быть не изменена.

### **Трансторакальная эхокардиография**

Трансторакальная эхокардиография и доплеровское исследование является широко распространенным неинвазивным инструментом, играющим ключевую роль в диагностике ЛАГ. Целью эхокардиографического и доплеровского исследования у больных с ЛАГ является получение информации о показателях гемодинамики, оценка анатомии, морфологии камер сердца.

Задачи Эхо-КГ при ЛГ:

- Оценить форму, линейные размеры, объем, толщину миокарда правого желудочка, размеры правого предсердия;
- Определить давление в легочной артерии с учетом давления в правом предсердии и градиента давления в выводном тракте правого желудочка;
- Оценить систолическую функции правого желудочка RV: фракция выброса правого желудочка, фракция изменения площади правого желудочка, TAPSE;
- Оценить диастолическую функцию правого желудочка (PW, TDI);
- Определить вероятную этиологию легочной гипертензии (врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, кардиты и т.д.).

Дополнительными показателями, свидетельствующими о наличии легочной гипертензии, являются увеличение размеров и формы правого предсердия, увеличение объема, размеров, толщины миокарда правого желудочка, изменение формы правого и левого желудочков с отклонением МЖП в полость ЛЖ и формирование его D-формы, расширение ствола легочной артерии и ее ветвей, изменение паттерна кровотока в ЛА, укорочение времени изгнания правого желудочка.

Таблица. 6 Эхокардиографические критерии легочной гипертензии при нормальном ( $\leq 5$  мм.рт.ст.) давлении в правом предсердии

Определение	Критерии	Класс	Уровень
ЛГ маловероятна	$V_{\text{тк регургитации}} \leq 2.8$ м/с, СДЛА <sup>1</sup> $\leq 36$ mmHg, Отсутствуют дополнительные ЭХОКГ - критерии ЛГ	I	B
ЛГ возможна	1. $V_{\text{тк регургитации}} \leq 2.8$ м/с, СДЛА $\leq 36$ mm, есть дополнительные ЭХОКГ - критерии ЛГ 2. $V_{\text{тк регургитации}} \geq 2.9$ м/с, СДЛА = 37 – 50 mmHg	IIa  I	C  B
ЛГ достоверна	$V_{\text{тк регургитации}} > 3.4$ м/с, СДЛА $> 50$ mmHg	III	C

<sup>1</sup> СДЛА - систолическое давление в легочной артерии

<sup>2</sup>  $V_{\text{тк регургитации}}$  – скорость кровотока трикуспидальной регургитации

Несмотря на то, что расчет систолического давления в легочной артерии по пику скорости трикуспидальной регургитации является основным эхокардиографическим критерием наличия ЛГ, этот показатель не обладает прогностической значимостью. В то же время, ряд исследований с проведением мультивариантного анализа показали прогностическую значимость других эхокардиографических показателей, включая наличие перикардального выпота, индекс объема правого предсердия, индекс эксцентricности левого желудочка, Tei-индекс правого желудочка.

Основные эхокардиографические критерии, используемые для определения прогноза ЛГ

- Наличие перикардального выпота;
- Увеличение индексированной площади правого предсердия;
- Индекс эксцентricности левого желудочка
- Tei - индекс правого желудочка
- Систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE)
- Скорость систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана  $ФК_{TK} (Sm)$

**Тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ)** – простой, безопасный и хорошо стандартизированный для детей старше 7 лет метод, использующий субмаксимальную аэробную физическую нагрузку, отличающийся высокой воспроизводимостью и коррелирующий с функциональным классом.

Используется для оценки

- индивидуальной переносимости обычной, ежедневной физической нагрузки
- клинического состояния
- функционального состояния
- эффективности терапии

**Катетеризация сердца является** «золотым стандартом» диагностики ЛГ

Используя определения и расчета основных показателей гемодинамики, включая давление в правом предсердии, правом желудочке, легочной артерии и ее ветвях, давление в аорте, левом желудочке, индексы системного и легочного сосудистого сопротивления и их индексы, сердечный выброс, сатурацию кислорода в венозной крови и артериальной крови, метод позволяет:

- При наличии критериев верифицировать диагноз легочной гипертензии,
- Определить тип легочной гипертензии (прекапиллярная, капиллярная, посткапиллярная) (Табл.7),

- Оценить степень нарушений гемодинамики,
- Проводить мониторинг за состоянием гемодинамики.

Проведение инвазивного мониторинга давления в легочной артерии рекомендовано:

- больным с ДМЖП (изолированными, либо в комбинации с ДМПП) при степени ЛГ более 90% у детей в любом возрасте;
- больным с ОАП и дефектом аорто-легочной перегородки с ЛГ свыше 90% в любом возрасте;
- лицам с изолированными ДМПП с систолическим давлением в ЛА  $\geq 60$  мм рт. ст.;
- больным с ОО АВК с давлением свыше 90% в любом возрасте;
- больным с пороками конотрункуса с ЛГ старше в любом возрасте;
- пациентам, обследуемым перед возможной операцией гемодинамической коррекции по методу Фонтена с расчетным средним давлением в ЛА от 15 до 25 мм рт ст.;
- больным с иЛАГ;
- в состояниях после ТЭЛА – при ДЛА свыше 60 мм рт. ст.

Таблица 7. Гемодинамическая классификация легочной гипертензии

Уровень сосудистого повреждения	СДЛА, мм.рт.ст. <sup>1</sup>	ДЗЛА, мм.рт.ст. <sup>2</sup>	Патологический процесс	Группы ЛГ
Прекапиллярный	≥25	≤15	Внутрисосудистая обструкция или ремоделирование	ЛАГ ТЭЛГ ЛГ с неясными или множественными механизмами развития
Капиллярный	≥ 25	≥15	Деструкция интрапульмонарного капиллярного ложа	Эмфизема, интерстициальные заболевания легких
Посткапиллярный	≥ 25	≥12	Повышение давления в системе легочных вен <i>пассивное</i> при ТПГ ≤ 12 мм.рт.ст.; <i>активное</i> при ТПГ ≥ 12 мм.рт.ст.;	ЛГ, ассоциированная с заболеваниями левых камер сердца

<sup>1</sup> СДЛА - систолическое давление в легочной артерии

<sup>2</sup> ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

Тест на вазореактивность, проводимый во время катетеризации, важное исследование для решения вопроса об операбельности больных с врожденными пороками сердца и легочной гипертензией, выбор медикаментозной и хирургической тактики ведения, определение прогноза заболевания.

Тест состоит в определении основных показателей гемодинамики в ответ на введение короткодействующих вазодилататоров, включая ингаляции кислорода, оксида азота, илоprostа, внутривенное введение Эпопростенола.

*Острый тест на вазореактивность считается положительным, если в ответ на введение вазодилататора:*

- У пациентов, без признаков посттрикуспидального нерестриктивного системно-легочного шунта, среднее давление в легочной артерии снижается на 20% и более, сердечный выброс не изменяется (менее 5% от исходных данных)
- У пациентов, с посттрикуспидальным нерестриктивным системно-легочным шунтом, среднее давление в легочной артерии снижается на 20% и более, или индекс легочного сосудистого сопротивления снижается на 25% и более, сердечный выброс не изменяется (менее 5% от исходных данных)

#### Положительный тест на вазореактивность

- Свидетельствует о вероятной эффективности постоянной терапии антагонистами кальциевых каналов в качестве специфической терапии ЛАГ.
- Является критерием обратимости ЛГ при коррекции врожденных пороков сердца.

#### Отрицательный тест на вазореактивность

Назначение антагонистов кальциевых каналов противопоказано из-за риска существенных побочных эффектов в виде системной гипотензии и угнетения систолической функции левого и правого желудочков.

Радикальная коррекция врожденных пороков сердца сопряжена с высоким риском резидуальной ЛГ и неблагоприятного исхода операции.

### *Лабораторные тесты*

Стандартные гематологические и биохимические тесты, оценка функции щитовидной железы должны регулярно проводится всем больным с ЛГ. Скрининг на ВИЧ, маркеры гепатита обязателен. Для исключения ассоциированных форм, вторичных к аутоиммунным заболеваниям, включая системные заболевания соединительной ткани, необходимо проведение иммунологических тестов, включая определение уровня антинуклеарного фактора, антител к ядерным антигенам, экстрагированным антигенам ядра, одно- и двуспиральной ДНК, антифосфолипидных антител и т.д.

Ряд биохимических тестов используется для оценки степени тяжести нарушений гемодинамики у больных с ЛГ:

1) Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови отражает нарушение метаболизма кислорода в периферических тканях и может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе у пациентов с иЛАГ.

2) Значение мозгового натрийуретического пептида (BNP) свыше 130 пг/мл у больных ЛАГ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, включая необходимость трансплантации легких, и риск летального исхода.

3) Уровень NT-proBNP выше 1664 пг/мл является прогностически неблагоприятным, предсказывая вероятность летального исхода с чувствительностью 100% и специфичностью 94%.

4) Оценка уровня тропонинов T и I используется у больных ЛАГ как специфические маркеры повреждения миокарда, индикаторов острого коронарного синдрома и острой тромбоэмболии.

### **Пульсоксиметрия**

Снижение SaO<sub>2</sub> ниже 91% по данным пульсоксиметрии в покое может означать формирование вено-артериального сброса при ДМЖП, ДМПП, ОАП, дефекте аорто-легочной перегородки. Это возможно также при увеличении объема функционального мертвого пространства (вентилируемые, но не перфузируемые участки легочной ткани) у больных с иЛАГ, состояниях после ТЭЛА (вследствие массивного поражения легочных сосудов), правожелудочковой недостаточности. Кроме того, определенная степень цианоза у больных с иЛАГ и ТЭЛА может определяться шунтированием крови через обильно развивающиеся анастомозы.

**УЗИ брюшной полости** рекомендовано всем больным с ЛГ неясной этиологии для исключения заболеваний печени, выявления признаков портальной гипертензии, уточнения степени застойных явления по большому кругу кровообращения, в т.ч признаков асцита.

**Компьютерная томография высокого разрешения** позволяет детально оценить анатомию легких, легочных сосудов и средостения. Исследование проводится для исключения интерстициальных, лимфопролиферативных заболеваний легких, ТЭЛА, веноокклюзионной болезни. Характерные изменения в виде медиастинальной и корневой аденопатии, центролобулярных очаговых пятен, фокусных полей в виде «матового стекла», септальных линейных или очаговых затемнений у пациента с легочной гипертензией, не поддающейся общепринятой терапии позволяют заподозрить легочный капиллярный гемангиоматоз.

**Контрастная компьютерная томографическая ангиография легких** необходима для оценки структуры, анатомии и особенностей гемодинамики легочного сосудистого русла

**Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких** должна проводится всем больным с ЛГ неясной этиологии для исключения тромбоэмболической легочной гипертензии (ТЭЛА). Это исследование является более чувствительным и специфичным методом для верификации ТЭЛА, чем КТ ангиография, поскольку может выявить даже небольшие дефекты перфузии.

**Магниторезонансная томография сердца** является высоко информативным и точным методом оценки анатомии и функции правого желудочка, включая оценку размеров, формы, массы миокарда правого желудочка. Данные МРТ сердца могут служить критериями развития правожелудочковой недостаточности. Снижение сердечного выброса, уменьшение конечно-



диастолического объема левого желудочка, увеличение конечно-диастолического объема правого желудочка, по данным МРТ, коррелирует с неблагоприятным прогнозом у больных с иЛАГ.

### **Биопсия легких**

Биопсия легких не является обязательным методом исследования у больных ЛГ.

Основными показаниями к проведению биопсии легких являются подозрение на наличие:

- Интерстициальных заболеваний легких;
- Концентрической и альвеолярной дисплазии;
- Вено-окклюзионной болезни;
- Капиллярного гемангиоматоза.

## **ПРИМЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДИАГНОЗА**

1. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия. Трикуспидальная недостаточность III. Недостаточность пульмонального клапана II. Хроническая сердечная недостаточность IIБ. Функциональный класс III.

2. Высокая легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденным пороком сердца. Большой подаортальный дефект межжелудочковой перегородки. Синдром Эйзенменгера. Состояние после операции Мюллера. Трикуспидальная недостаточность II. Недостаточность пульмонального клапана III. Хроническая сердечная недостаточность IIА. Функциональный класс II.

3. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с портальной гипертензией (порто-пульмональная легочная артериальная гипертензия). Состояние после операции балонной атриосептостомии. Хроническая сердечная недостаточность III. Функциональный класс IV.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Лечение легочной гипертензии, вне зависимости от ее этиологии, должно быть направлено на облегчение симптомов, улучшение качества жизни больных, предупреждение прогрессирования заболевания, насколько это возможно, и увеличение продолжительности жизни.

Выбор тактики лечения ЛГ у детей обусловлен известной тяжестью заболевания, быстрым его прогрессированием и ограниченным спектром препаратов, разрешенных к применению в детском возрасте. Основные цели терапии легочной гипертензии у детей, как правило, зависят от реальной клинической ситуации, но среди них выделяют базовые стратегические задачи, требующие решения в конкретной ситуации:

1) Подавление патологической вазоконстрикции и сдерживание структурного ремоделирования легочных сосудов

2) Поддержание функции правого желудочка

3) Лечение основополагающего заболевания

Достижение глобальных целей терапии легочной гипертензии, у конкретного пациента, требует комбинации тактических решений, включающих:

1) Общие рекомендации по коррекции образа жизни, методам физической и психологической реабилитации, предупреждению беременности, вакцинации

2) Поддерживающую медикаментозную терапию ЛГ (коррекцию гипоксемии, ацидоза, обезболивание, седацию, антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, инотропные препараты; меры, направленные на коррекцию ассоциированного заболевания).

3) Специфическую терапию легочной гипертензии, включающей медикаментозную вазодилатирующую и антипролиферативную терапию и хирургические методы лечения ЛГ.

### **Общие рекомендации для больных с легочной гипертензией**

Для всех больных с артериальной легочной гипертензией актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания (табл.9). К ним относится соблюдение режима физических нагрузок (умеренные физические упражнения и исключение значительных нагрузок, сопряженных с риском развития синкопальных состояний), профилактика инфекционных заболеваний. Во время полета некоторым пациентам с артериальной гипоксемией может потребоваться ингаляция кислорода.

Независимо от причины ЛГ, всем больным показаны **ограничение физической нагрузки**. При этом тренировка дыхательной системы и дозированные физические нагрузки могут повысить толерантность к физическим нагрузкам и улучшить качество жизни.

**Профилактика респираторных инфекций**, ежегодная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, активное лечение легочных инфекций чрезвычайно важна у больных с ЛАГ, поскольку присоединение альвеолярной гипоксемии всегда сопровождается ухудшением клинического состояния. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции является рациональной в этой группе больных. В случае возникновения респираторных заболеваний терапия должна быть достаточно активной, с целью минимизировать или предупредить повышение реактивности легочных сосудов, вследствие вентиляционно-перфузионных нарушений и/или гипоксемии. Активная жаропонижающая терапия, в случае лихорадки, должна предупредить развитие метаболических нарушений. Любое инфекционное заболевание должно рассматриваться как фактор риска легочного гипертензивного криза, специфическая терапия на этом фоне должна быть максимальной.

### **Предупреждение беременности**

ЛАГ ухудшает течение беременности у 38% больных и может привести к смерти пациентки в 12% случаев. Если ЛГ контролируется и не прогрессирует, течение беременности может закончиться благоприятно. Использование противозачаточных средств нежелательно из-за риска тромбообразования. При возникновении беременности у больной с ЛГ рекомендуется рассмотреть все факторы риска. Данные о необходимости ее прерывания на ранних сроках противоречивы.

Таблица 9 *Общие рекомендации для больных ЛГ*

Рекомендации	Класс и уровень доказательности рекомендаций
Ограничение интенсивной физической активности: Независимо от причины ЛАГ, всем больным показано ограничение интенсивных физических нагрузок.	IC
Физическая реабилитация: Тренировка дыхательной системы и дозированная физическая нагрузка могут увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни.	IA
Психологическая поддержка и реабилитация.	IC
Профилактика респираторных инфекций .	IC
Предупреждение болевого синдрома и беспокойства: Следует избегать болевых синдромов любой этиологии у больных с ЛГ. Беспокойные пациенты при этом могут нуждаться в дополнительной седации.	IC
Предупреждение беременности.	IC

## **Поддерживающая терапия легочной гипертензии**

### *Кислородотерапия*

Большинство больных ЛАГ имеют незначительную артериальную гипоксемию в покое. Исключением являются пациенты с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца (у которых вследствие сброса крови справа налево развивается рефрактерная к кислородотерапии гипоксемия), а также лица с хроническими легочными заболеваниями.

Назначение кислорода показано при всех формах легочной гипертензии. Под его воздействием уменьшается гипоксемия и, как следствие, вазоконстрикция сосудов малого круга, улучшается метаболизм тканей. Больным легочной гипертензией, ассоциированной с тяжелой гипоксемией, необходима длительная, иногда пожизненная оксигенотерапия, применяемая, в том числе в домашних условиях. Эффективность длительных ингаляций кислорода (2 л/мин), при которых сатурация крови постоянно поддерживается на уровне 90% и более, хорошо продемонстрирована у больных ЛГ, возникшей на фоне ХОБЛ. В этой группе пациентов оксигенотерапия предотвращает дальнейшее прогрессирование легочной гипертензии. При других вариантах заболевания эффективность ингаляций кислорода считается менее выраженной. Терапия кислородом показана больным с ЛАГ только тогда, когда развивается гипоксемия с парциальным давлением кислорода менее 60(55) мм рт.ст. или с показателями насыщения кислородом менее 93(90)%. Следует учитывать, что кислородотерапия повышает риск легочных осложнений, таких как, пневмония или даже обострение хронического заболевания легких.

У пациентов с синдромом Эйзенменгера чаще всего отсутствует какая-либо альвеолярная гипоксия. Кислородотерапия обоснована у больных с транзиторными и постоянными гипоксическими состояниями, обусловленными ночными апное или обструктивными заболеваниями легких, а также при правожелудочковой недостаточности и гипоксемией в покое, или доказанной десатурацией на фоне физической нагрузки.

### *Антикоагулянты и дезагреганты*

Назначение антикоагулянтов у больных с ЛАГ обусловлено факторами риска развития тромбозов *in situ* легочного артериального и венозного русла.

Увеличение выживаемости пациентов с ЛАГ (идиопатической и ассоциированной с приемом аноректиков) было продемонстрировано в нескольких клинических испытаниях. Данной категории больных рекомендовано рутинное применение Варфарина (код АТХ-b01aa03); целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) составляет 1,5–2,5. Стартовая доза Варфарина составляет 2,5 - 5 мг один раз в сутки. Дальнейший режим дозирования устанавливается индивидуально под контролем МНО. У детей начальная доза обычно составляет 0,2 мг/кг/сут при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг/сут при нарушении функции печени.

Наиболее частые побочные эффекты варфарина - это прежде всего кровоточивость, редко диарея, повышение активности ферментов печени, экзема, васкулиты, выпадение волос.

Длительная терапия антикоагулянтами улучшает показатели гемодинамики и функциональный статус у пациентов с хронической тромбоэмболической ЛАГ. Назначение антикоагулянтов оправданы у больных ЛГ и факторами риска венозных тромбоэмболий (хроническая сердечная недостаточность, малоподвижный образ жизни), а также у пациентов, получающих постоянную терапию внутривенными простаноидами. Вместе с тем, необходимо помнить о повышенном риске кровотечений на фоне приема варфарина у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, а также при портопульмональной гипертензии и ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца.

В качестве альтернативы Варфарину пациентам с ЛАГ может быть рекомендована долговременная терапия низкомолекулярными гепаринами (Надропарин кальция, Эноксапарин натрия, Далтепарин натрия). Применяют их в течение месяца в лечебных дозах, в дальнейшем переходят на профилактические дозы. Длительное применение антикоагулянтных препаратов повышает выживаемость больных, но на общее состояние они

обычно не влияют. Следует соблюдать осторожность при одновременно проводимой антикоагуляционной или антитромбоцитарной терапии, или при сильных менструальных кровотечениях. Наиболее популярным препаратом из последней группы является Ацетилсалициловая кислота (код АТХ-а01ad05). Предпочтительно, особенно у больных с врожденными пороками сердца, использование препарата Ацетилсалициловая кислота+магния гидроксид, или специальных форм Ацетилсалициловой кислоты, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (в дозе 3-10 мг/кг/сутки).

### ***Диуретики***

Уменьшение преднагрузки у больных с клиническими проявлениями правожелудочковой недостаточности является показанием к назначению диуретиков. Однако, даже при наличии периферических отеков и асцита, следует избегать агрессивной диуретической терапии в виду риска системной гипотензии и снижения сердечного выброса. Наиболее рациональным является применение петлевых диуретиков: фуросемид (код АТХ-с03са01) 0,5 – 3 мг/кг в сутки, а также гипотиазид 1-3 мг/кг (код АТХ - с03аа03), гидрохлортиазид+Триамтерен 1-2 мг/кг (код АТХ – с03db02). Дозы препаратов должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения системного артериального давления. Целесообразно также дополнительное назначение спиронолактона (1- 3 мг/кг 2 раза в сутки) (код АТХ – с03da01). Диуретическая терапия должна сопровождаться регулярным контролем уровня калия и креатинина.

### ***Сердечные гликозиды и инотропные препараты***

Ремоделирование правого желудочка, со снижением его систолической функции при ЛАГ, является одним из важнейших механизмов развития и прогрессирования сердечной недостаточности. Как было показано в одном исследовании, назначение дигоксина больным иЛАГ способствует увеличению сердечного выброса и достоверному снижению концентрации норадреналина в крови. Сведения об эффективности длительного применения гликозидов при правожелудочковой сердечной недостаточности у пациентов с ЛАГ отсутствуют.

В литературе отсутствуют данные, что дигоксин увеличивает сократимость правого желудочка, зато известно, что гипоксия, дыхательный ацидоз и гипокалиемия, нередко встречающиеся при сердечной недостаточности, повышают чувствительность миокарда к токсическому эффекту сердечных гликозидов. Поэтому дигоксин следует применять с большой осторожностью или вообще не назначать больным с ЛАГ и синусовым ритмом.

*Дигоксин* (код АТХ- с01аа05) может быть назначен для замедления сердечного ритма у больных с мерцанием и трепетанием предсердий.

Использование инотропных препаратов у больных ЛАГ **используется** лишь в случаях декомпенсации заболевания и позволяет на некоторое время достичь стабилизации состояния.

*Допамин* (код АТХ- с01са04). В ряде исследований показано, что Допамин увеличивает сердечный выброс у пациентов с ЛГ. Однако, применение этого препарата в частности у недоношенных детей с большим открытым артериальным протоком ограничено, т.к. допамин может увеличивать соотношение легочного к системному сопротивлению. Низкие дозы добутамина могут снижать легочное сосудистое сопротивление и усиливать сократимость правого желудочка.

*Милринон\** (код АТХ- с01се02). В нескольких исследованиях во взрослой популяции больных ЛГ милринон, ингибитор фосфодиэстеразы 3 типа, усиливая сократимость миокарда, одновременно уменьшал преднагрузку за счет снижения как легочного, так и сосудистого сопротивления. В дозе 0,3-0,9 мкг\кг в минуту препарат увеличивал сердечный выброс, потребность миокарда в кислороде снижалась или не менялась. Учитывая системный вазодилатирующий эффект, введение милринона рекомендовано сочетать с введением норадреналина.

*Левосимендан\** (код АТХ- с01сх08). Кардиотропное действие левосимендана продемонстрировано в нескольких исследованиях у взрослых и одном у детей с сердечной недостаточностью. Являясь кардиотоническим средством, повышает чувствительность сократительных белков к  $Ca^{2+}$  путем связывания с тропонином С миокарда в кальциево-

зависимой фазе, увеличивает силу сердечных сокращений, не влияет на расслабление желудочков. Открывает АТФ-чувствительные  $K^+$ -каналы в гладких мышцах сосудов, и т.о. вызывает расслабление системных и коронарных артерий и вен. Является селективным ингибитором фосфодиэстеразы *in vitro*. У больных с ХСН положительный инотропный и вазодилатирующий эффект приводит к увеличению силы сердечных сокращений и снижению как пред-, так и постнагрузки, не влияя при этом на диастолическую функцию. Эти положительные эффекты достигаются без значительного увеличения потребления миокардом кислорода. Значительно снижает содержание эндотелина-1 у больных с ХСН. Приводит к дозозависимому увеличению МОК и УОК, а также к дозозависимому снижению давления в легочно-капиллярной сети, среднего АД и ОПСС. Гемодинамические эффекты сохраняются, как минимум на протяжении 24 ч и могут наблюдаться вплоть до 9 дней после прекращения 6 часовой инфузии. Единственное, не рандомизированное исследование левосимендана у детей показало эффективность препарата на ранней стадии острой сердечной недостаточности при болюсном внутривенном введении 0,05-0,2 мг\кг в минуту в течение 24-48 часов.

Таблица 10. *Поддерживающая терапия больных с ЛГ*

Рекомендации	Класс и уровень доказательности рекомендаций
<b>Ингаляции <math>O_2</math></b> показана пациентам ФК III-IV и десатурации $O_2$ менее 93% при длительных авиаперелетах. При хронической гипоксемии рекомендована продолжительная кислородотерапия для поддержания давления $O_2$ артериальной крови $\geq 8$ кПа (60 мм.рт.ст.)	I C
Диуретики у больных с ЛГ и правожелудочковой недостаточностью:	I C
<b>Прием антикоагулянтов у больных с идиопатической, наследственной и ассоциированной с приемом аноректиков ЛАГ</b>	IIa C
<b>Прием антикоагулянтов у больных с другими ассоциированными формами ЛАГ</b>	IIb C
<b>Дигоксин</b> у больных с ЛАГ и предсердными тахиаритмиями используется только для контроля за частотой ритма	IIb C
Другие <b>инотропные препараты</b> (допамин, добутамин, левосимендан) у больных ЛАГ используются лишь в случаях декомпенсации заболевания что, позволяет на некоторое время достичь стабилизации состояния	IIb C

### **Коррекция ассоциированного заболевания**

Своевременная и адекватная коррекция основного заболевания может предупредить развитие или уменьшить степень ассоциированной ЛГ. У больных с врожденными пороками сердца с увеличенным легочным кровотоком, для предотвращения развития необратимых изменений в сосудах легких нужно проводить своевременную хирургическую коррекцию в раннем возрасте (до 1 года). При хронических обструктивных и интерстициальных заболеваниях легких применяют антибиотики, бронходилататоры, иногда глюкокортикостероиды. При хронической тромбоэмболии легочной артерии необходимы меры по ликвидации источника тромбов, возможно операция по установке кавафилтра.

Присоединение венозной легочной гипертензии значительно ухудшает прогноз и увеличивает летальность у больных с заболеваниями левых камер сердца. При митральных и аортальных пороках необходима своевременная хирургическая коррекция. У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) должна проводиться адекватная медикаментозная терапия, включающая ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к

ангиотензину II, β-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики, сердечные гликозиды, при наличии показаний - кардиоресинхронизирующая терапия и/или имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Большинство препаратов, применяемых с вазодилатирующей целью в специфической терапии легочной гипертензии, противопоказаны у больных с ХСН из-за риска снижения сердечного выброса и отека легких. Единственным препаратом, снижающим легочное и системное периферическое сопротивление и, при этом, увеличивающим сердечный выброс, является ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа силденафил, который может быть назначен по строгим показаниям при наличии информированного согласия родителей и заключения врачебного консилиума. У больных с ХСН и реактивной стадией венозной легочной гипертензией при сохраняющемся, несмотря на адекватную терапию ХСН, давлением в легочной артерии более 50 мм.рт.ст. силденафил с осторожностью титруется в стартовой дозе 0,5 мг\кг в сутки с постепенным увеличением до поддерживающей дозы, в зависимости от веса ребенка: при весе менее 20 кг- 10 мг 3 раза в день; при весе более 20 кг - 20 мг 3 раза в день.

### **Специфическая терапия легочной гипертензии**

Основные задачи специфической терапии легочной гипертензии – снижение давления в легочном сосудистом русле, подавление или сдерживание прогрессирования легочного сосудистого сопротивления и, как следствие, улучшение функциональных показателей и прогноза.

Алгоритм лечебной тактики у детей с легочной гипертензией основывается на комбинации трех факторов:

- 1) Функционального класса больного
- 2) Результаты теста на вазореактивность
- 3) Ответа на начальную специфическую терапию легочной гипертензии.

Выбор препарата зависит от комбинации нескольких факторов, включая спектр побочных эффектов препарата, его доступность, опыт врача. Не менее важную роль играет возраст ребенка, т.к. многие препараты, используемые для взрослых, не подходят для применения у детей. Так например, подкожное введение трепростинила часто сопровождается болью, а проведение частых (каждые 2-3 часа) ингаляций илопроста может быть затруднительно для детей.

**Блокаторы кальциевых каналов** – исторически одна из наиболее старых групп препаратов, используемых при легочной артериальной гипертензии в качестве вазодилататоров. Многочисленные исследования показали, что длительная терапия препаратами этой группы может быть успешна только у пациентов с положительной пробой на вазодилатацию при острой пробе на вазореактивность. Положительный ответ на вазореактивность может свидетельствовать о вероятной эффективности постоянной терапии антагонистами кальциевых каналов в качестве специфической терапии ЛАГ. В то же время положительный острый тест на вазореактивность не является предиктором эффективности длительного приема блокаторов кальциевых каналов.

Длительная терапия антагонистами кальциевых каналов эффективна только в 5-10% детей и взрослых с ЛАГ. Как правило, в большинстве случаев требуется назначение дополнительной специфической терапии. У пациентов–нереспондеров назначение антагонистов кальциевых каналов противопоказано из-за риска существенных побочных эффектов в виде системной гипотензии и угнетения систолической функции левого и правого желудочков. Последнее обстоятельство является основанием для противопоказания назначения антагонистов кальциевых каналов больным с правожелудочковой недостаточностью вне зависимости от результатов теста на вазореактивность

Длительная терапия антагонистами кальция у больных с ЛАГ показана при соблюдении всех четырех условий:	
1.	острый тест на вазореактивность положительный
2.	сердечный индекс более 2,1 л/мин/м <sup>2</sup>
3.	сатурация O <sub>2</sub> венозной крови более 63%
4.	давление в правом предсердии менее 10 мм рт.ст.

Эффективность специфической терапии ЛАГ блокаторами кальциевых каналов может снижаться с течением времени.

Выбор препарата во многом определяется состоянием больного. Пациентам с частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое менее 80 уд/мин рекомендован нифедипин в пролонгированных формах, а также антагонисты кальция дигидропиридинового ряда III поколения (амлодипин, фелодипин). При тахикардии (ЧСС в покое более 80 уд/мин) следует отдать предпочтение дилтиазему. Амлодипин является препаратом выбора для пациентов ЛАГ с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности.

При сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м<sup>2</sup> и/или сатурации O<sub>2</sub> венозной крови менее 63% и/или давлением в правом предсердии более 10 мм рт. ст. антагонисты кальция абсолютно противопоказаны. Применение верапамила считается нежелательным из-за выраженного отрицательного инотропного действия.

Рекомендованные дозы у детей:

Дилтиазем (код АТХ- c08db01) и Нифедипин (код АТХ- c08ca05) 1-8 мг/кг/сутки.

Амлодипин (код АТХ- c08ca01) - стартовая доза 0,05 мг/кг и постепенное ее увеличение в зависимости от переносимости.

Дилтиазем, по сравнению с нифедипином, является более предпочтительным антагонистом кальция, так как имеет более благоприятный профиль соотношения действия/побочные действия. Следует стремиться при постепенном увеличении дозы в течение нескольких дней или недель, к наиболее возможным высоким дозировкам, учитывая при этом возможные побочные действия. Дилтиазем в дневной дозе 8 мг/кг, разделенной на 3-4 отдельных дозы, при эффективности и хорошей переносимости, тем не менее, требует регулярного клинического контроля, включая холтеровское мониторирование ЭКГ и АД. Амлодипин, как антагонист кальция длительного действия, является наиболее предпочтительным препаратом у пациентов с ЛАГ, с первоначальной дозой 0,05 мг/кг и постепенным ее увеличением в зависимости от переносимости.

Учитывая риск развития неблагоприятного гемодинамического действия (тяжелая гипотония при первом приеме препарата, в части случаев приводящая к смерти пациента) титрование доз следует проводить постепенно (в течение нескольких недель) начиная с минимальных суточных дозировок (20-40 мг Нифедипина, 2,5-5 мг Амлодипина, 30-60 мг Дилтиазема), с постепенным их увеличением 1 раз в 3-5 дней до максимально переносимых.

Взрослые и дети с однозначной явной реакцией сосудов легких на вазодилататор имеют существенно лучшие показатели выживаемости. С другой стороны, при лечении ЛАГ антагонистами кальция при остром и хроническом применении, следует считаться с возможностью существенных, иногда фатальных побочных воздействий. Поэтому решение о применении более приемлемых по цене, но плохо поддающихся оценке оральных антагонистов кальция, или простаноидов, антагонистов эндотелина или ингибиторов фосфодиэстеразы, в настоящее время является индивидуальным.

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Таблица 11. Класс и уровень доказательности рекомендаций по специфической терапии ЛАГ в зависимости от функционального класса

Класс и уровень доказательности рекомендаций	ФК I	ФК II	ФК III	ФК IV
IC	Блокаторы Са каналов	Блокаторы Са каналов	Блокаторы Са каналов	
I – A и B		Бозентан Силденафил	Бозентан per os Силденафил per os Илопрост инг Эпопростенол в\в	Эпопростенол
IIa - C		Амбрисентан per os	Илопрост в\в Трепростинил инг.	Бозентан Силденафил Илопрост инг., в\в
IIb - C			Комбинированная терапия препаратами двух классов	Комбинированная терапия препаратами двух классов

### Простаноиды

Простагландин (PGI<sub>2</sub>) – мощный эндогенный медиатор вазодилатации легочного сосудистого русла.

Воздействуя посредством циклического аденозинмонофосфата, агонисты простагланцина вызывают расслабление гладкомышечных клеток, и как следствие - расширение легочных сосудов; подавляя пролиферацию гладкомышечных клеток, снижают легочное сосудистое сопротивление, ингибируя агрегацию тромбоцитов, оказывают антитромботическое действие. У больных легочной гипертензией выработка эндотелиальными клетками простаглантин-синтазы снижена. Падение концентрации стабильного простагланцина в крови сопровождается выраженной вазоконстрикцией, пролиферацией гладкомышечных клеток легочных сосудов и протромботическими реакциями.

Синтетические аналоги эндогенного простагланцина применяются с вазодилатирующей и антипролиферативной целью у больных легочной гипертензией с 80 гг прошлого века. Первые исследования показали увеличение 4 - летней выживаемости у детей с иЛАГ до 90%, улучшение гемодинамических и функциональных показателей. Существуют препараты для внутривенного (эпопростенол, трепростинил) и ингаляционного ведения (илопрост).

### Препарат

*Эпопростенол\** (код АТХ - B01AC09) – первый синтетический простаглантин, который был разрешен для лечения больных с идиопатической ЛАГ. Предложенный к применению в 1980-х годах прошлого века внутривенный эпопростенол, к середине 90-х годов стал золотым стандартом в лечении больных иЛАГ, нереспондеров при остром тесте на вазореактивность и больных, не отвечающих на терапию антагонистами кальция. Применяют эпопростенол в виде непрерывной внутривенной инфузии. Учитывая технические сложности, терапия эпопростенолом возможна только в условиях медицинских центров, специализирующихся на лечении легочной гипертензии. Стартовой дозой Эпопростенола является 2 нг/кг/мин., с последующим титрованием от 1 до 2 нг/кг/мин под контролем гемодинамики и клинического состояния. Максимальные дозы внутривенного Эпопростенола - 30-90 нг/кг/мин. у детей старше 1 года. Препарат нуждается в разведении в щелочном растворе для в/в инфузии, при комнатной температуре, остается стабильным только 8 часов и обладает очень коротким периодом полураспада – 3-5 мин.

Поскольку Эпопростенол химически нестабилен при комнатной температуре, для достижения продолжительного эффекта необходимы длительные повторные инфузии в течение суток с помощью специальной системы, упакованной в лед. Последнее



обстоятельство вызывает затруднения у активных детей, т.к. увеличивает риск осложнений, включая инфекции, тромбозы катетера и риск его дислокации. Применения препарата может вызвать побочные эффекты в виде покраснения лица, диареи, головной боли. Перерыв в регулярных инфузиях опасен синдромом отмены, возникновением жизнеугрожающего легочного криза.

*Илопрост\** (код АТХ - *В01АС11*) химически стабильный аналог эндогенного простаглицлина с периодом полураспада 20-25 мин., используемый как внутривенно, так и ингаляционно. Эффективность и побочные эффекты подобны Эпопростенолу, но, поскольку ингаляционный Илопрост доставляет вазодилататор непосредственно в сосудистое русло, системные эффекты минимальны. В ответ на введение препарата, происходит изолированное снижение давления в легочной артерии без значимого влияния на системное артериальное давление. При остром тесте Илопрост снижает среднее давление в легочной артерии и увеличивает сатурацию артериальной крови. При длительном использовании у детей ингаляционный Илопрост достоверно улучшает гемодинамику и функциональный класс.

Побочные эффекты в виде головной боли, одышки вследствие бронхokonстрикции, тошноты, редко синкопе на фоне пропуска утренней ингаляции.

Ингаляционный Илопрост\* назначается в стартовой дозировке 2,5 мкг на ингаляцию по строгим показаниям при наличии информированного согласия родителей и заключения врачебного консилиума. В случае хорошей переносимости разовая доза может быть увеличена до 7.5 мкг\день для пациентов с весом менее 10 кг, 12.5 мкг\день для пациентов с весом 10-20 кг, 17.5 мкг\день при весе пациента 20-30 кг, 22.5 мкг\день при весе пациента 30-40 кг и 30 мкг\день для детей с весом более > 40 кг. Ингаляции необходимо повторять от 6 до 9 раз в сутки, в т.ч., непосредственно перед планируемой физической нагрузкой. Перерывы между процедурами должны составлять не менее 2 часов. При этом суточная доза не должна превышать 45 мкг/сутки.

*Трепростинил\** - синтетический аналог эндогенного простаглицлина, успешно используемый у взрослых при подкожном введении. Эта форма препарат не нашла применения в педиатрии из-за выраженного болевого синдрома, сопровождающего введение. С 2010 г предложена ингаляционная форма. По сравнению с илопростом препарат показал более продолжительное действие, для поддержания эффекта которого требовалось до 4 ингаляции в день, по сравнению с 6-9 для илопроста. У детей средняя доза составляет 1.53 мкг\кг (0.71-2.89 мкг\кг) рассчитанная на 6-9 вдохов. Гемодинамические эффекты трепростила подобны ингаляциям оксида азота и проявляются в снижении среднего давления в легочной артерии и индекса легочной сосудистой резистентности.

Менее эффективным, но чаще применяемым в России препаратом из этой группы, является простаглицдин Е<sub>1</sub>: *Алпростадил* (код АТХ – *g04be01*), который тоже требует постоянного внутривенного введения для поддержания вазодилатации. Поэтому для введения препаратов этой группы используют специальную портативную помпу. Доза простаглицдина с последующим увеличением до 30 нг/кг/мин. Курсовое лечение препаратом проводят в течение 2-3 недель в суточной дозе 60–80 мкг на фоне длительной терапии антагонистами кальция. При такой дозе осложнения наблюдаются редко. Обычно вводят со скоростью 0,1 мкг/кг/мин., но часто терапевтический эффект сохраняется после снижения скорости введения до 0,01—0,05 мкг/кг/мин.

### **Антагонисты эндотелиновых рецепторов**

Эндотелин – один из наиболее мощных вазоконстрикторов, играющий важную роль в патогенезе ЛАГ. Уровень эндотелина в плазме и легочной ткани увеличен у детей и взрослых с иЛАГ, коррелирует с тяжестью и прогнозом заболевания. Два вида рецепторов эндотелина: Е<sub>та</sub>, расположенные в гладких мышечных клетках и Е<sub>тб</sub>, распространенные преимущественно в эндотелиальных клетках, играют фундаментальную роль в вазоконстрикции, воспалительном повреждении и пролиферации гладких мышечных клеток, развитии фиброза и бронхokonстрикции.

Активация E<sub>TA</sub> и E<sub>Tb</sub> гладкомышечных клеток приводит к вазоконстрикции, активация E<sub>Tb</sub> эндотелиальных клеток приводит к высвобождению оксида азота и, как следствие – вазодилатации. Нарушение функции эндотелиальных клеток приводит к дисбалансу между вазодилатацией и вазоконстрикцией в сторону патологической вазоконстрикции. es vasodilatation.

Используемые в настоящее время у детей с ЛАГ антагонисты эндотелиновых рецепторов, включают бозентан и амбрисентан.

*Бозентан (Траклир)* (код АТХ- с02кх01) является первым и в настоящее время наиболее широко используемым препаратом из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов, который блокирует оба типа эндотелиновых рецепторов (E<sub>TA</sub> и E<sub>Tb</sub>) и, таким образом, вызывает вазодилатацию, подавляет избыточную гипертрофию и пролиферацию гладкомышечных клеток, тем самым снижая сопротивление системных и легочных сосудов, что приводит к повышению объема сердечного выброса, без увеличения частоты сердечного ритма.

Эффективность Бозентана у больных с ЛАГ была убедительно доказана в ходе многочисленных мультицентровых, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых и проспективных исследований. У больных ЛАГ Бозентан продемонстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, функциональный класс, гемодинамические и эхокардиографические параметры, а также качество жизни у пациентов с иЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с ВПС и склеродермией.

Существует опыт успешного применения Бозентана в терапии ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца, в т.ч. у больных с синдромом Эйзенменгера. При синдроме Эйзенменгера использование Бозентана не ухудшает кислородный режим периферических тканей, а, следовательно, не увеличивает кровоток через шунт. Достоверно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам (Т6МХ). Достоверно снижает легочное сосудистое сопротивление. Демонстрирует высокий профиль безопасности, аналогичный таковому в других исследованиях.

Длительное использование современной терапии улучшает выживаемость пациентов в течение длительного периода времени и значительно снижает риск смертельного исхода, а также значительно улучшает гемодинамические показатели.

При лечении бозентаном происходит улучшение всех параметров качества жизни, связанных с течением ЛАГ по сравнению с начальным уровнем. Достигнутые улучшения качества жизни поддерживаются в течение длительного времени.

С 2001 г препарат рекомендован к использованию у больных ЛАГ с III и IV функциональным классом, с 2008 г у больных со II функциональным классом при отрицательной острой пробе на вазореактивность.

Из побочных эффектов особо следует отметить гепатотоксичность и тератогенность Бозентана. У 11% больных возникает повышение аланинтрансаминазы и аспартаттрансаминазы более чем в 3 раза по сравнению с нормой (у 2% - в группе плацебо), которое является дозозависимым и, в большинстве случаев, обратимым.

Резкая отмена Бозентана не сопровождается синдромом отмены.

С целью уменьшения риска нежелательного воздействия на печень, рекомендуется назначать Бозентан в соответствующей возрасту начальной дозе 2 раза в сутки, на 4 недели, с последующим увеличением дозировки при отсутствии динамики печеночных трансаминаз. Оценка эффективности препарата должна осуществляться не ранее чем через 8 недель терапии и не ранее, чем через 4 недели приема препарата в поддерживающей дозе. В случае отсутствия улучшения или при отрицательной динамике состояния больного (например, при уменьшении дистанции 6-минутного теста не менее чем на 10% по сравнению с исходным), следует рассматривать возможность альтернативного лечения (хотя в некоторых случаях положительный эффект наблюдался при более длительном приеме Бозентана или при увеличении его дозировки до 250 мг 2 раза в сутки). В случае необходимости отмена

препарата производится постепенно с одновременным назначением других лекарственных средств.

У детей с ЛАГ траклир назначается в зависимости от массы тела (Таблица 2). В Российской Федерации препарат разрешен для клинического применения у детей с весом более 10 кг. Начальная доза назначается из расчета 2 мг/кг 2 раза в день (в течение 1 мес), затем необходимо перейти на поддерживающую дозу (4 мг/кг 2 раза в день).

Таблица 12. *Инициация терапии Бозентаном у детей.*

Весовая категория	Стартовая доза (4 недели)	Целевая доза
> 40 кг	62.5 мг 2 р/д	125 мг 2 р/д
20 - 40 кг	31.25 мг 2 р/д	62.5 мг 2 р/д
10 - 20 кг	31.25 мг 1р/д	31.25 мг 2 р/д
< 10 кг	15,6 мг 2 р/д	15,6 мг 2 р/д

В отличие от бозентана, неселективного антагониста эндотелиновых рецепторов типа А и В, амбризентан является селективным антагонистом эндотелиновых рецепторов типа А. Несколько исследований показали: препарат уменьшает выраженность клинических симптомов и улучшает функциональные показатели у взрослых пациентов с ЛАГ. В 4-летнем ретроспективном исследовании эффективности и безопасности амбризентана у детей в 2013 г, показано снижение среднего давления в легочной артерии и улучшение клинической симптоматики. У пациентов с весом менее 20 кг начальная доза препарата составила 2.5 мг однократно 1 раз в день, у пациентов с весом от 20 до 40 кг стартовая доза от 2.5 до 5 mg, у пациентов с весом более 40 кг - 5 mg в сутки. В открытой фазе фармакокинетического исследования амбризентана у детей фармакокинетические показатели не отличались от взрослых. Средняя суточная доза составляет  $0.20 + 0.09 \text{ mg/kg}$ .

### **Оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа**

Оксид азота является мощным эндогенным вазодилататором, вызывая релаксацию гладких мышечных клеток сосудов, посредством стимуляции выработки внутриклеточного циклического гуанозин монофосфата (сGMP). Этот механизм нарушен при ЛАГ. Циклический GMP - короткоживущая молекула, разрушающаяся под воздействием фосфодиэстеразы. Уровень последней значительно увеличен у больных ЛАГ.

Оксид азота не зарегистрирован как медицинский газ и поэтому также относится к препаратам off label. Обычно оксид азота используется детям по жизненным показаниям, при этом необходимо оформить заключение врачебной комиссии и получить письменное согласие родителей на его применение.

Оксид азота (NO) (код АТХ- n01ax13) является одним из наиболее важных биологических медиаторов, который вовлечен в множество физиологических и патофизиологических процессов. Оксид азота (химическая формула - NO) - прозрачный, без цвета и запаха, достаточно летучий и неустойчивый газ, плохо растворимый в воде, с коротким ( $T_{1/2} - 2-30 \text{ с}$ ) периодом жизни. Молекула NO - короткоживущее соединение. Срок стабильного существования молекулы во внешней среде около 10 секунд, в организме человека - 2-4 секунды. Учитывая наличие непарного электрона, эта молекула является реактивным радикалом, легко проникающим через биологические мембраны, вступая в реакции с другими веществами, управляя функциями других клеток. В организме NO синтезируется в результате окислительной реакции, катализируемой ферментом NO-синтазой (NOS) из L-аргинина. Взаимодействуя с различными молекулами, NO участвует в различных функциональных процессах в организме. Одной из наиболее исследованных функций является расслабление гладкомышечных клеток. В физиологических условиях ряд вазоактивных веществ, включая ацетилхолин, гистамин, брадикинин, способствуя синтезу NO, который, диффундируя к гладкомышечным клеткам сосудистой стенки, стимулирует растворимую гуанилатциклазу, приводя к трансформации гуанозинтрифосфата в циклический

гуанозинмонофосфат (цГМФ), вызывающий расслабление гладкомышечных клеток, снижение легочного сосудистого сопротивления и улучшение оксигенации. NO можно назвать локальным тканевым гормоном, который посредством цГМФ вызывая активацию  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ионных каналов и цГМФ-зависимых протеинкиназ, поддерживает вазодилатацию на необходимом уровне, регулирующим гемодинамику и артериальное давление. При абсорбции в системное циркуляторное русло молекула NO связывается с гемоглобином и быстро инактивируется, практически не влияя на системное сосудистое сопротивление.

Несколько исследований, включая одно рандомизированное, показали, что ингаляции оксид азота, проводимые в течение нескольких часов после операции, снижают соотношение легочного и системного сопротивления, а также индекс оксигенации у больных с послеоперационной легочной гипертензией, но не влияют на оксигенацию при длительной терапии. Значительных различий в ранней послеоперационной смертности или в среднем давлении в легочной артерии у пациентов получавших терапию NO и плацебо не получено. Однако ингаляции оксида азота в настоящее время по-прежнему являются терапией первой линии при острой легочной гипертензии, в т.ч. у послеоперационных больных, но не используются в качестве метода постоянной терапии легочной гипертензии.

Пациенты с легочной гипертензией и тяжелой сердечной и/или дыхательной недостаточностью, при неэффективности традиционной терапии с искусственной вентиляцией легких, для предупреждения необратимых изменений в органах и тканях нуждаются в процедуре экстракорпоральной мембранной оксигенации. Последняя ассоциируется целым рядом тяжелых осложнений. Ингаляции оксида азота снижают потребность в процедуре экстракорпоральной мембранной оксигенации, особенно у недоношенных детей с дыхательной недостаточностью.

У послеоперационных больных терапию начинают с малых (3-10 атмосферы) доз. У больных с тяжелой ЛГ ингаляции NO начинают со стартовых доз 20 атмосфер. При отсутствии эффекта дозу увеличивают до 40 атмосфер. Если эффект не наступает в течение 30 минут, терапию ингаляционным NO прекращают. Использование высоких доз NO у недоношенных детей может привести к развитию метгемоглобинемии, что потребует быстрой отмены препарата.

Нарушение синтеза оксида азота и сигнальный путь, действующий посредством растворимой гуанилат циклазы и циклического гуанозин монофосфата – один из трех основных путей патогенеза ЛГ. Две группы препаратов, действующих на путь NO-цГМФ, используются для лечения ЛГ: **ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа**, к которым относится Силденафил, таладафил, варденафил, повышающие уровень цГМФ, вызывая вазодилатацию и ремоделирование легочной сосудистой стенки, и **стимуляторы растворимой гуанилат циклазы**, усиливающей продукцию цГМФ (риоцигуат).

**Силденафил\*** (код АТХ –g04be03)– пероральный мощный селективный ингибитор циклического гуанозин-3'-5'-монофосфата (цГМФ) **фосфодиэстеразы 5 типа**, фармакологический эффект которого связан с повышением внутриклеточной концентрации цГМФ. Увеличение концентрации этого нуклеотида оказывает релаксирующее и антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов. Препарат увеличивает  $\text{SaO}_2$  венозной и артериальной крови, улучшают показатели легочной гемодинамики и функциональные возможности больных ЛАГ.

Множество неконтролируемых исследований сообщают о положительных эффектах силденафила при ЛАГ, хронической тромбоэмболической ЛГ и ЛГ на фоне легочного фиброза. Препарат в дозе от 25 до 75 мг 3 раза в сутки улучшает сердечно-легочную гемодинамику и переносимость физических нагрузок у взрослых. В 2011 г опубликованы результаты рандомизированного исследования силденафила у детей, изучавшего эффективность и безопасность небольших, средних и высоких доз препарата. Показано, что эффективность и безопасность наибольшая при использовании средних доз. Рекомендованная стартовая доза Силденафила у детей составляет 0,5-1 мг/кг. Рекомендованная поддерживающая доза для детей старше 1 года в зависимости от массы ребенка:

Вес менее 20 кг- 10 мг 3 раза в день;  
Вес более 21-45 кг - 20 мг 3 раза в день.  
Вес более 45 кг – 40 мг 3 раза в день

Основные побочные эффекты приема Силденафила включают гиперактивность, боли в мышцах, покраснение лица.

Эффективность и безопасность таладафила у детей до конца не изучена.

Изучение эффективности и безопасности стимулятора растворимой гуанилат циклазы риоцигуата у детей не проводилась.

**Атриосептостомия и анастомоз Поттса** являются альтернативой трансплантации легких у тяжелых больных с **супрасистемной формой** ЛАГ (класс и уровень доказательности Па-С). Цель процедуры проводится для уменьшения преднагрузки, декомпрессии правого желудочка у пациентов с идиопатической и наследственной ЛАГ.

*Показания к применению:*

- 1) неэффективность постоянной специфической терапии,
- 2) рецидивирующие синкопальные состояния
- 3) синдром низкого сердечного выброса

Степень необходимой баллонной дилатации для развития адекватного шунта определяют при мониторинге сатурации. Основными осложнениями процедуры являются прогрессирование гипоксемии и, как следствие, усугубление ишемии левого желудочка, нарастание давления в левом предсердии и отек легкого.

Реже, чем атриосептостомию, проводят процедуру наложения анастомоза Поттса, соединяющего левую ветвь легочной артерии и нисходящую аорту с целью немедленного снижения постнагрузки.

### **Трансплантация легких**

*Основные показания к трансплантации легких у больных с ЛГ (класс и уровень доказательности I-C):*

1. Пациенты III-IV функционального класса, резистентные к специфической терапии
2. Быстрое прогрессирование заболевания

*Показания к постановке на лист ожидания на трансплантацию легких:*

1. Сохранение III-IV функционального класса на фоне максимальной специфической терапии
2. Низкая, менее 350 метров, дистанция при Т6МХ или ее прогрессивное снижение
3. Сердечный индекс менее 1,8 литров в мин/м<sup>2</sup>
4. Давление в правом предсердии более 15 мм.рт.ст.

*Дополнительные факторы,отягощающие прогноз заболевания:*

1. Рецидивирующие синкопальные состояния;
2. Гипонатриемия;
3. Гипербилирубинемия;
4. Экскурсия фиброзного кольца ТК (TAPSE) менее 1,8 см;
5. Заболевание соединительной ткани;
6. Хронические обструктивные заболевания легких;
7. Саркоидоз;
8. Фиброз легких;
9. Эмфизема легких.

Ограничения, связанные с наличием донора, неблагоприятный отдаленный прогноз, особенно у детей, ограничивают применение этого метода лечения у больных с ЛАГ.

\*Применение у детей - с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

## ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Таблица 12

**Рекомендованный план динамического наблюдения больных с ЛГ**

Обследование	Первичное обследование до назначения специфической терапии	Через 3-4 мес после начала специфической терапии	Каждые 3-6 месяцев	При ухудшении состояния
Анамнестические данные	✓			
Семейный анамнез	✓			
Оценка жалоб	✓	✓	✓	✓
Физикальное обследование	✓	✓	✓	✓
Анализ крови клинический	✓	✓	✓	✓
Газовый состав крови	✓	✓	✓	✓
Биохимическое исследование крови	✓	✓	✓	✓
Коагулограмма	✓			✓
Уровень гормонов щитовидной железы	✓			
Уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP)	✓	✓	✓	✓
ЭКГ	✓	✓	✓	✓
Эхокардиография	✓	✓	✓	✓
МРТ, КТ при наличии показаний	✓			✓
Рентгенография грудной клетки	✓			✓
Тест с 6-тиминутной ходьбой (детям старше 7 лет)	✓	✓	✓	✓
Катетеризация полостей сердца	✓	✓		✓
УЗ исследование брюшной полости	✓			✓
Консультации пульмонолога, гастроэнтеролога, гематолога, нефролога, ревматолога и др. специалистов при наличии показаний	✓			✓

### ПРОФИЛАКТИКА

Легочная гипертензия может быть самостоятельным заболеванием или симптомом, осложняющим целый спектр состояний. Своевременная адекватная коррекция основополагающего заболевания является основным методом профилактики легочной гипертензии. Регулярный ЭХОКГ скрининг в целевых группах, включая больных с системно-легочными шунтами, заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией, гемолитическими анемиями, ВИЧ – инфекцией, заболеваниями легких и т.д., позволяют выявить заболевания на ранней стадии и своевременно назначить лечение.

## ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Оценка тяжести и определение прогноза у больных с иЛАГ должны быть проведены с учетом клинических, гемодинамических данных и функциональных показателей.

Основными факторами, определяющими прогноз иЛАГ, являются (Таб.7):

1. Клинические проявления правожелудочковой недостаточности
2. Быстрое прогрессирование симптомов заболевания:
3. Наличие синкопе
3. Уровень SBMP\NTproBMP
4. Данные ЭХОКГ
5. Показатели гемодинамики по данным катетеризации полостей сердца.

Табл.8. Стратификация риска у детей с легочной гипертензией

<i>Низкий риск</i>	<i>Критерии риска</i>	<i>Высокий риск</i>
<b>Нет</b>	Клинические проявления правожелудочковой недостаточности	<b>Да</b>
<b>Нет</b>	Симптомы прогрессируют	<b>Да</b>
<b>Нет</b>	Синкопе	<b>Да</b>
<b>Нет</b>	Отставание в физическом развитии	<b>Да</b>
<b>I или II</b>	ФК	<b>III или IV</b>
<b>Норма или незначит. ↑</b>	SBMP\NTproBMP	<b>Выраженно ↑</b>
<b>Незн. дилатация, гипертрофия правого желудочка, норма или незн. ↓ функция</b>	ЭХОКГ	<b>Выраженная дилатация, снижение функции RV, выпот в перикарде</b>
<b>СИ &gt; 3,0 л\мин\м<sup>2</sup> mPAP\mSAP &lt; 0,75 вазореактивность +</b>	<b>ГЕМОДИНАМИКА</b>	<b>СИ &lt; 2,5 л\мин\м<sup>2</sup> mPAP\mSAP &gt; 0,75 RAP &gt; 10 mmHg PVRI &gt; 20 WU\м<sup>2</sup></b>

Функциональный класс играет основную роль в прогнозе заболевания: в отсутствие лечения продолжительность жизни пациентов с идиопатической или наследственной ЛАГ составляет в среднем для IV функционального класса 6 месяцев, III функционального класса – 2,5 года, и около 6 лет для больных, находящихся в I и II функциональном классе.

При естественном клиническом течении прогноз заболевания крайне неблагоприятный. В отсутствие лечения выживаемость в течение 1, 3 и 5 лет составляет 68%, 48% и 34% соответственно. Средняя выживаемость составляет 2,8 года (1,9 – 3,7 лет) у взрослых и 10 месяцев у детей.

Возраст младше 14 лет, прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке, признаки правожелудочковой недостаточности свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе. Показатели гемодинамики по данным катетеризации полостей сердца в покое, включая сатурацию кислорода, давление в правом предсердии, сердечный выброс, а также ответ при тесте на вазореактивность, также учитываются при оценке вероятного прогноза заболевания.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1.

#### Классификация лёгочной гипертензии у детей (Рапана, 2011)

1. Пренатальная легочная гипертензия
  - 1.1. *Ассоциированная с заболеваниями матери и патологией плаценты*
    - 1.1.1. Преэклампсия
    - 1.1.2. Хориоамнионит
    - 1.1.3. Применение лекарственных средств во время беременности (нестероидные противовоспалительные средства)
  - 1.2. *Ассоциированная с нарушением развития сосудов легких у плода*
    - 1.2.1. Связанная с фетальной гипоплазией легких
      - 1.2.1 а. Идиопатическая гипоплазия легких
      - 1.2.1 b. Семейная гипоплазия легких
      - 1.2.1.c. Врожденная диафрагмальная грыжа
      - 1.2.1.d. Гепатопульмональное сращение
      - 1.2.1.e. Синдром «ятагана» (венолобарный синдром)
      - 1.2.1.f. Связанная с фетальной компрессией легких: олигогидрамнион (маловодие), омфалоцеле/гастрошизис, кистозный аденоматоз легких, фетальные опухоли и опухолевидные образования
      - 1.2.1.g. Связанная с фетальными пороками развития скелета
    - 1.2.2. Связанная с задержкой роста /аномалией развития легких у плода
      - 1.2.2.a. Ацинозная дисплазия
      - 1.2.2.b. Врожденная альвеолярная дисплазия
      - 1.2.2.c. Дисплазия альвеолярных капилляров с аномалиями расположения легочных вен или без них
      - 1.2.2.d. Лимфангиэктазия
      - 1.2.2.e. Аномалии легочной артерии
      - 1.2.2.f. Аномалии легочных вен
  - 1.3. *Ассоциированная с аномалиями развития сердца у плода*
    - 1.3.1. Преждевременное закрытие овального отверстия или артериального протока
      - 1.3.1.a. Идиопатическое
      - 1.3.1.b. Вызванное приемом лекарственных средств
    - 1.3.2. Ассоциированная с пороками сердца у плода
      - 1.3.2.a. Транспозиция магистральных артерий с интактной межжелудочковой перегородкой
      - 1.3.2.b. Синдром гипоплазии левых отделов сердца с интактной межпредсердной перегородкой
      - 1.3.2.c. Оклюзионный тотальный аномальный дренаж легочных вен
      - 1.3.2.d. Атрезия общей легочной вены
2. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН)
  - 2.1 *Идиопатическая ПЛГН*
  - 2.2. *ПЛГН, ассоциированная с*
    - 2.2.1. Сепсисом
    - 2.2.2. Аспирацией меконием
    - 2.2.3. Врожденным пороком сердца
    - 2.2.4. Врожденной диафрагмальной грыжей
    - 2.2.5. Трисомией 13 (синдром Патау), 18 (синдром Эдвардса) или 21 пар (синдром Дауна) хромосом
    - 2.2.6. Лекарственными или токсическими воздействиями
3. Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями сердца у детей
  - 3.1. *Системно-лёгочный шунт*



3.1.1. Лёгочная артериальная гипертензия, связанная с системно-лёгочным шунтом и увеличенным лёгочным сосудистым сопротивлением без право-левого сброса

3.1.1.1. Операбельный системно-легочный шунт

3.1.1.2. Неоперабельный системно-легочный шунт

3.1.2 Синдром Эйзенменгера

3.1.2.1 Синдром Эйзенменгера при простых системно-легочных шунтах (ДМПП, ДМЖП, ОАП)

3.1.2.2. Синдром Эйзенменгера при сложных ВПС (Общий артериальный ствол, транспозиция магистральных сосудов, единственный желудочек)

3.1.3. Небольшой дефект, сопровождающийся увеличенным лёгочным артериальным давлением/сопротивлением сосудов не соответствующий размеру дефекта в сочетании:

с гипоплазией лёгких;

с наследственной или идиопатической лёгочной артериальной гипертензией

3.2. *Послеоперационная лёгочная артериальная гипертензия после*

3.2.1. Закрытия шунта с

3.2.1.1 персистирующим повышением индекса легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед Вуда\м<sup>2</sup>

3.2.1.2 рецидивирующим повышением индекса легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед Вуда\м<sup>2</sup>

3.2.2. Операции артериального или предсердного переключения при транспозиции магистральных сосудов с интактной межжелудочковой перегородкой

3.2.3. Коррекция обструкции левого желудочка

3.2.4. Коррекция тетрады Фалло

3.2.5. Коррекция атрезии лёгочной артерии с ДМЖП и главной аортопульмонарной коллатеральной артерией

3.2.6. Операции наложения аортопульмонарного шунта

3.3. *Легочная гипертензия на разных стадиях паллиативной операции при единственном желудочке*

3.3.1. После 1 стадии (модифицированная процедура Норвуда)

3.3.2. После создания анастомоза верхней полой вены с лёгочной артерией (процедура Глена)

3.3.3. После создания двунаправленного кавапульмонального анастомоза (процедура Фонтена)

3.4. *Лёгочная гипертензия, ассоциированная с врождёнными аномалиями лёгочных артерий и вен*

3.4.1. Лёгочная гипертензия, ассоциированная с врождёнными аномалиями лёгочной артерии

3.4.1.1. Отхождение лёгочной артерии от аорты

3.4.1.2. Одностороннее расположение/отхождение от протока/«отсутствие» легочной артерии

3.4.2. *Лёгочная гипертензия, ассоциированная с врождёнными аномалиями легочных вен*

3.4.2.1. Синдром «турецкой сабли»

3.4.2.2. Стеноз легочных вен

3.4.2.3. Синдром Канту

3.5. *Лёгочная венозная гипертензия*

3.5.1. Венозная легочная гипертензия, обусловленная врожденными пороками левых камер сердца, включая аортальный стеноз, аортальную недостаточность, митральную недостаточность, митральный стеноз, надклапанное кольцо митрального клапана, обструкцию/стенозы легочных вен, трехпредсердное сердце, эндокардиальный фиброэластоз, синдром Шона, синдром гипоплазии левого желудочка.

3.5.2. Венозная легочная гипертензия при приобретенных заболеваниях левых камер сердца, включая пороки митрального и аортального клапанов ревматические,

постэндокардитические, при ревматоидном артрите, гипертрофическую, дилатационную, рестриктивную кардиомиопатию, констриктивный перикардит.

4. Бронхолёгочная дисплазия

4.1. сочетающаяся с гипоплазией лёгочных сосудов

4.2. сочетающаяся со стенозом лёгочных вен

4.3. сочетающаяся с диастолической дисфункцией левого желудочка

4.4. сочетающаяся с системно-лёгочным шунтом: аортолёгочными коллатеральями;

ДМПП; ОАП; ДМЖП

4.5. сочетающаяся со значительной гиперкапнией и /или гипоксией

5. Изолированная лёгочная гипертензия сосудистого происхождения или изолированная лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

5.1. *Идиопатическая ЛАГ*

5.2. *Наследственная ЛАГ*

5.2.1. Мутация в гене BMPR2, кодирующего рецептор типа II к протеину костного морфогенеза

5.2.2. Мутация в гене, кодирующем активин-подобную киназу 1 типа (ALK1), endoglin (ENG) с или без наследственной геморрагической телеангиэктазией

5.2.3. Мутация неизвестна

5.3. *ЛАГ, ассоциированная с приемом лекарственных средств и/или токсическими воздействиями*

5.3.1. Взаимосвязь определённая: токсические масла

5.3.2. Взаимосвязь вероятная: амфетамин

5.3.3. Взаимосвязь возможная: кокаин, метилфенидат, диазоксид, циклоспорин, фенилпропаноламин

5.4. Лёгочная веноокклюзионная болезнь и/или лёгочный капиллярный гемангиоматоз

5.4.1. Идиопатическая

5.4.2. Наследственная

6. Мультифакториальная лёгочная гипертензия, ассоциированная с генетическими и/или хромосомными аномалиями/синдромами в т.ч. с ассоциацией VACTERL, синдром CHARGE, синдром Поланда, синдром Адамса-Оливера, синдром «турецкой сабли», трисомия, синдром Ди Джорджи, синдром Нунана, болезнь фон Реклингаузена, синдром Dursun, синдром Канту

6.1. Синдромы с ВПС

6.2. Синдромы без ВПС

7. Лёгочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями лёгких

7.1. Муковисцидоз

7.2. Интерстициальные болезни лёгких

7.3. Ночные расстройства дыхания

7.4. Деформации грудной клетки и позвоночника

7.5. Рестриктивные болезни лёгких

7.6. Хронические обструктивные заболевания лёгких

8. Тромбоэмболическая лёгочная гипертензия

8.1. Хронические тромбоэмболии, связанные с установкой центрального венозного катетера

8.2. Хронические тромбоэмболии, связанные с электродами электрокардиостимулятора

8.3. Вентрикуло-атриальный шунт по поводу гидроцефалии

8.4. Серповидноклеточная анемия

8.5. Первичный эндокардиальный фиброэластоз

8.6. Синдром кардиолипидных антител/антифосфолипидный синдром

8.7. Метилмалоновая ацидемия и гомоцистинурия

8.8. Злокачественные новообразования: остеосаркома, опухоль Вильмса

8.9. Состояние после спленэктомии

9. Легочная гипертензия, ассоциированная с гипобарическими и/или гипоксическими состояниями

9.1. Отек легких, ассоциированный с пребыванием в высокогорье

9.2. Инфантильная подострая горная болезнь

9.3. Болезнь Монже (горная болезнь Монже)

9.4. Гипобарические гипоксические состояния, ассоциированные с ПЛГН, ВПС, изолированной ЛАГ

11. Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями других органов и систем

*10.1. Портальная гипертензия*

10.1.1. Врожденный внепеченочный портокавальный/портосистемный шунт (например, синдром Абернети, изомерия левого предсердия, синдром Дауна, атрезия или тромбоз воротной вены)

10.1.2. Цирроз печени

*10.2. Гематологические заболевания*

10.2.1. Гемолитические анемии:  $\beta$ -талассемия, серповидноклеточная анемия

10.2.2. Состояние после спленэктомии

*10.3. Онкологические заболевания*

10.3.1. Детская гипертензия легочной артерии, связанная со злокачественными заболеваниями

10.3.2. Легочная веноокклюзионная болезнь после трансплантации костного мозга и химиотерапии

*10.4. Детские метаболические/эндокринные заболевания*

10.4.1. Болезнь Гоше

10.4.2. Гликогенозы

10.4.3. Некетотическая гипергликемия

10.4.4. Синдром истощения митохондриальной ДНК

10.4.5. Мукополисахаридозы

10.4.6. Гипо/гипертиреозидизм

*10.5. Детские аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания*

10.5.1. Синдром POEMS

10.5.2. Смешанная болезнь соединительной ткани

10.5.3. Склеродермия (ограниченная или диффузная)

10.5.4. Дерматомиозит

10.5.5. Системная красная волчанка (СКВ)

10.5.6. Синдром кардиолипидных антител/антифосфолипидный синдром

10.5.7. Ювенильный ревматоидный артрит

10.5.8. Легочная веноокклюзионная болезнь и СКВ

*10.6. Педиатрические инфекционные заболевания*

10.6.1. Шистоматоз

10.6.2. ВИЧ-инфекция

10.6.3. Туберкулез легких

*10.7. Педиатрическая хроническая почечная недостаточность*

10.7.1. Легочная гипертензия до начала диализа, а также в ходе гемо- или перитонеального диализа

10.7.2. Легочная веноокклюзионная болезнь после трансплантации почки

### **Функциональная классификация легочной гипертензии**

I Класс Пациенты с ЛГ без ограничения физической активности. Обычная физическая нагрузка не вызывает выраженной одышки, утомляемости, болей в области сердца и синкопальных состояний.

II Класс Пациенты с ЛГ и умеренным ограничением физической активности. В покое жалоб не предъявляют. Обычная физическая нагрузка может вызывать одышку, чрезмерную утомляемость, боли в области сердца и сопровождаться синкопальными состояниями.

III Класс Пациенты с ЛГ и существенным ограничением физической активности. В покое жалоб могут не предъявлять. Малейшая физическая нагрузка вызывает одышку, чрезмерную утомляемость, боли в области сердца и может сопровождаться синкопальными состояниями.

IV Класс Пациенты с ЛГ, не имеющие возможности осуществлять какую-либо физическую активность без проявления симптомов. Имеются признаки правожелудочковой недостаточности. Одышка и утомляемость отмечаются в покое. Дискомфорт резко усиливается при физической активности. Синкопальные состояния весьма вероятны.