

Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей

Миклашевич И. М.¹, Школьников М. А.¹, Горбачевский С. В.², Шмальц А. А.², Грознова О. С.¹, Садыкова Д. И.³, Яковлева Л. В.⁴, Дегтярев Д. Н.⁵, Буров А. А.⁵, Овсянников Д. Ю.⁶, Волков А. В.⁷

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва; ²ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева” Минздрава России. Москва; ³ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. Казань; ⁴Башкирский государственный медицинский университет. Уфа; ⁵ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Минздрава России. Москва; ⁶ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”. Москва; ⁷ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Москва, Россия

Легочная гипертензия (ЛГ) у детей — полигенное, многофакторное состояние с крайне неблагоприятным прогнозом. Выбор оптимальной тактики ведения является трудной задачей. В отсутствие лечения средняя выживаемость у детей не превышает одного года. В последние два десятилетия революционные изменения, произошедшие в лечебной тактике, улучшили выживаемость этой группы пациентов. В настоящее время педиатры и детские кардиологи имеют на вооружение три группы препаратов, воздействующие на основные пути патогенеза ЛГ: путь эндотелина, путь оксида азота и путь простациклина. В настоящее время терапия легочной артериальной гипертензии у детей в значительной степени основывается на результатах исследований, полученных у взрослых пациентов; однако не так давно были проведены первые рандомизированные исследования с участием детей. Коллектив авторов представляет современный взгляд на проблему ЛГ у детей и рекомендации экспертов по лечению детей с этой патологией. Класс рекомендаций и уровень доказательности определялся по общепринятой методике на основании данных, полученных при исследовании

детской популяции, или на основании данных исследований с участием взрослых, в которые были включены более 10% детей. В основе разработанной российскими учеными-клиницистами стратегии лечения ЛГ в детском возрасте лежит анализ опыта ведения пациентов с этой патологией в России, существующих практик и клинических рекомендаций по лечению детей с ЛГ в Европе, а также данные опубликованных современных исследований в этой области.

Ключевые слова: дети, легочная гипертензия, сердечная недостаточность, лекарственные средства, рандомизированное контролируемое исследование, предсердная септостомия (атриосептостомия), анастомоз Поттса.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 101–124
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-101-124>

Поступила 12/03-2018

Принята к публикации 20/03-2018

Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics

Miklashevich I. M.¹, Shkolnikova M. A.¹, Gorbachevsky S. V.², Shmalts A. A.², Groznova O. S.¹, Sadykova D. I.³, Yakovleva L. V.⁴, Degtyarev D. N.⁵, Burov A. A.⁵, Ovsyannikov D. Yu.⁶, Volkov A. V.⁷

¹Veltishchev Scientific-Research Clinical Institute of Pediatrics of the Pirogov RNRMU. Moscow; ²Bakulev Scientific Center of Cardiosurgery. Moscow; ³Kazanskaya State Medical Academy. Kazan; ⁴Bashkirskiy State Medical University. Ufa; ⁵Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Moscow; ⁶RUDN University. Moscow; ⁷Nasonova Scientific-Research Center of Rheumatology. Moscow, Russia

Pulmonary hypertension (PH) in pediatrics is a polygenic multifactorial condition with extremely adverse prognosis. Selection of optimal management is a severe task. In absence of treatment the mean life duration in children is not higher one year. Last two decades, revolution in approaches to treatment improved the survival of this patients group. Recently, pediatricians and pediatric cardiologists have three drugs groups that act on the main pathogenetic chains of PH: endothelin pathway, nitric oxide pathway and prostacyclin pathway. At the moment,

approaches to pediatric PH are based on the data obtained in the trials on adult patients. However, not long ago there were first randomized trials on children performed. The group of authors of current article presents a modern view on the problem of PH in children, and expert recommendations on children management. Class of recommendations and evidence level were set by the data obtained in pediatric population or on adult population with at least 10% of children included. To the strategy, developed by the Russian clinicians, laid the analysis of

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

imiklashevich@pedklin.ru

[Миклашевич И. М.* — к.м.н., зав. детским кардиологическим отделением обособленного структурного подразделения, Школьников М. А. — д.м.н., профессор, научный руководитель обособленного структурного подразделения, Горбачевский С. В. — д.м.н., профессор, директор экспертного Центра хирургического и эндоваскулярного лечения легочной гипертензии, заведующий отделением хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией, Шмальц А. А. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией, Грознова О. С. — д.м.н., в.н.с. отдела детской кардиологии и аритмологии обособленного структурного подразделения, Садыкова Д. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, генеральный директор ВОО “Ассоциация детских кардиологов России”, заслуженный врач РФ, Яковлева Л. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования, Дегтярев Д. Н. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, зав. кафедрой неонатологии, Буров А. А. — зав. по клинической работе отделения хирургии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории, Овсянников Д. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии, Волков А. В. — к.м.н., зав. лабораторией инструментальной и УЗ-диагностики].

experience of the pathology treatment in Russian Federation, as the current practices and clinical guidelines on pediatric PH in Europe, and the recent trials published.

Key words: children, pulmonary hypertension, heart failure, medications, randomized controlled study, atrial septostomy (atrioseptostomy), Potts anastomosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 101–124
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-101-124>

ВПС — врожденный порок сердца, иЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, МНО — международное нормализованное отношение, ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных, ФК — функциональный класс, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦГМФ — циклический гуанозинмонофосфат.

Легочная гипертензия (ЛГ) — хроническое, прогрессирующее сердечно-легочное заболевание с неблагоприятным прогнозом. Основным патоморфологическим проявлением служит легочная васкулопатия, которая сопровождается концентрическим ремоделированием легочных сосудов, вплоть до полной их облитерации, развитием стойкой патологической вазоконстрикции, формированием плексиформных изменений и присоединением периваскулярных воспалительных реакций. Структурные изменения легочной сосудистой стенки закономерно сопровождаются функциональными нарушениями: прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, нарушением перфузии. Увеличение постнагрузки и избыточное напряжение миокарда приводят к нарушению биоэнергетики кардиомиоцитов, запуская целый каскад нейрогормональных, биохимических и иммунологических реакций ремоделирования правого желудочка с последующим присоединением правожелудочковой, а в развернутой стадии тяжелой бивентрикулярной недостаточности [1–8].

Несмотря на революционные изменения, произошедшие в лечебной тактике заболевания в последнее десятилетие, ЛГ остается потенциально фатальным состоянием, сопровождающимся выраженным снижением качества жизни, инвалидизацией и значительным сокращением продолжительности жизни в результате преждевременной гибели ребенка [11–14].

Это патогенетически сложное, полигенное мультифакториальное состояние в качестве определения имеет гемодинамические критерии.

ЛГ у детей — состояние, сопровождаемое повышением среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст., определяемое методом катетеризации сердца в покое у доношенных детей старше 3 мес. жизни [2–8].

Однако в ряде случаев при наличии всех патоморфологических признаков легочной васкулопатии среднее давление в легочной артерии оказывается ниже 25 мм рт.ст. С 2011 г в педиатрическую практику введен термин педиатрической гипертензионной сосудистой болезни легких, что несомненно является более широким понятием, чем термин ЛГ и объединяет все состояния, сопровождаю-

щиеся нарушением роста и развития легочных сосудов. Основным диагностическим критерием в этом случае будет служить повышение индекса легочного сосудистого сопротивления [2–8].

У детей с бивентрикулярной гемодинамикой диагноз педиатрической гипертензионной сосудистой болезни легких устанавливается при повышении среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст., индекса легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед. Вуда/м².

У больных с унiventрикулярной гемодинамикой после кавапульмонального анастомоза без дополнительного источника легочного кровотока или после операции Фонтена критерием постановки диагноза является повышение среднего давления в легочной артерии ≥ 15 мм рт.ст., индекса легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед. Вуда/м² и/или транспульмонального градиента ≥ 6 мм рт.ст.

В зависимости от уровня поражения легочного сосудистого русла выделяют пре- и посткапиллярную ЛГ.

Критерием постановки диагноза прекапиллярной или артериальной ЛГ у детей с бивентрикулярной гемодинамикой являются [2–8]:

- Среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст.;
- Индекс легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед. Вуда/м²;
- Давление заклинивания легочной артерии < 15 мм рт.ст.

У детей с унiventрикулярной гемодинамикой легочная артериальная прекапиллярная гипертензия устанавливается при повышении [2–9]:

- Среднего давления в легочной артерии ≥ 15 мм рт.ст.;
- Индекса легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед. Вуда/м²;
- Транспульмонального градиента давления ≥ 6 мм рт.ст.

Посткапиллярная легочная гипертензия у детей с бивентрикулярной гемодинамикой диагностируется при [2–6]:

- Среднем давлении в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст.;
- Давлении заклинивания легочной артерии ≥ 15 мм рт.ст.

Этиология и патогенез

ЛГ у детей — это гетерогенное многофакторное состояние, которое может осложнять большой спектр заболеваний, включая врожденные пороки сердца (ВПС), системные заболевания соединительной ткани, ВИЧ-инфекцию, портальную гипертензию, патологию щитовидной железы, болезни накопления, гемоглобинопатии, заболевания органов дыхания, либо является самостоятельным, изолированным заболеванием [1-3, 15-18]. В отличие от взрослых у детей заболевание имеет клинические, патогенетические и гемодинамические особенности, в основе которых лежат фундаментальные отличия растущего и уже сформированного организма. Легочный органогенез и ангиогенез взаимосвязаны. Любые нарушения формирования, роста и развития легочной ткани могут сопровождаться нарушением формирования легочной сосудистой стенки. Так же изменения структуры и функции легочных сосудов неизменно сопровождаются периваскулярными нарушениями структуры альвеолярной ткани [7, 8]. ЛГ у детей ассоциируется с рядом генетических и хромосомных аномалий, включая ассоциацию VACTERL, синдром CHARGE, синдром Поланда, синдром Адамса-Оливера, трисомия 13, 18, 21 хромосомы, синдром Ди Джорджа, синдром Нунана, болезнь фон Реклингхаузена, синдром Дурсун, синдром Канту, нейрофиброматоз, аутоиммунный полиэндокринный синдром, болезнь Гоше, гликогенозы, митохондриальные заболевания и ряд других патологий [1, 3, 4].

В случае, когда четкая взаимосвязь синдрома легочной гипертензии и выявленного заболевания установлена, состояние расценивается как *ассоциированная* легочная гипертензия. Если же проведенное обследование не позволяет выявить причину легочной гипертензии, состояние может быть расценено как *идиопатическая (изолированная)* легочная артериальная гипертензия (иЛАГ) [1-4].

Диагноз иЛАГ — диагноз-исключение, означающий спорадический случай ЛАГ в отсутствие генетических, хромосомных аномалий или известных триггерных факторов, ассоциирующихся с риском развития ЛАГ [1]. До настоящего времени факторы, запускающие каскад патологических механизмов и приводящие к ремоделированию легочного сосудистого русла, остаются не вполне выясненными.

В 70% случаев семейных форм и в 11-40% спорадических случаев иЛАГ выявляется мутация в гене *BMPT2*, кодирующем рецептор типа II к протеину костного морфогенеза, для которой характерен аутосомно-доминантный тип наследования с низкой (10-20%) пенетрантностью гена. В настоящее время описаны более 300 мутаций в этом гене. Пациенты с мутацией в гене *BMPT2* как правило моложе и имеют более тяжелое клиническое течение и прогноз. У детей с иЛАГ и наследственной

ЛАГ эта мутация выявляется в 10-17% случаев. Гетерозиготная мутация в гене, кодирующем активин-подобную киназу 1 типа (*ALK1*), эндоглин (*ENG*) выявлена в случаях наследственной геморрагической телеангиоэктазии, ассоциирующейся с тяжелой злокачественной ЛАГ. Продолжается поиск генетического субстрата у больных с ассоциированными формами ЛАГ [2, 21-24].

ЛГ — прогрессирующее заболевание, характеризующееся интенсивным ремоделированием легочного сосудистого русла с преимущественным поражением дистальных легочных артерий и артериол. Поражение 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, нарушающих функцию эндотелиальных клеток легочных сосудов, локальным тромботическим поражением, развитием диффузного артериита [1, 2, 9, 10].

Основным патогенетическим механизмом ЛГ является нарушение регуляции тонуса мышечного слоя сосудов легких, вызванное эндотелиальной дисфункцией. Развитие последней включает повышение продукции мощного вазоконстрикторного пептида эндотелина-1 при снижении выработки эндотелиальными клетками медиаторов вазодилатации (простациклина и оксида азота) [1, 2, 25-28].

Нарушение баланса между вазоконстриктивными и вазодилатирующими 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.

Патологические изменения затрагивают преимущественно дистальные легочные артерии (менее 500 мкм в диаметре) с вовлечением всех слоев сосудистой стенки, включая гиперплазию интимы, гипертрофию гладких мышечных клеток, фиброз адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов и локальных тромботических повреждений [25-28].

Классификация ЛГ

ЛГ может быть самостоятельным заболеванием (изолированная ЛГ) либо синдромом, осложняющим целый спектр различных состояний, список которых постоянно пополняется. Принятая в настоящее время классификация ЛГ, модифицированная в Ницце в 2013г, достаточно проста и широко используется в качестве рабочего инструмента как в ежедневной клинической практике, так в различных эпидемиологических исследованиях. Класси-

Таблица 1

Клиническая классификация легочной гипертензии (Ницца, 2013) [2, 30]

Легочная артериальная гипертензия
1.1 Идиопатическая ЛАГ
1.2 Наследственная ЛАГ
1.2.1 <i>BMPP2</i> мутация
1.2.2 Другие мутации
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'.1 Идиопатическая
1'.2 Наследственная
1'.2.1 <i>EIF2AK4</i> мутация
1'.2.2 Другие мутации
1'.3 Индуцированная лекарственным, токсическим и радиационным воздействием
1'.4 Ассоциированная с:
1'.4.1 Заболеваниями соединительной ткани
1'.4.2 ВИЧ — инфекцией
1'' Персистирующая легочная гипертензия новорожденных
2. ЛГ, обусловленная заболеваниями 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 и врожденные кардиомиопатии
2.5 Врожденные или приобретенные стенозы легочных вен
3. 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 механизмом
3.4 Расстройства дыхания во сне
3.5 Альвеолярная гиповентиляция
3.6 Высокогорная легочная гипертензия
3.7 Нарушение развития легких
4. Тромбоэмболическая легочная гипертензия и другие заболевания, сопровождающиеся обструкцией легочных артерий
4.1 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
4.2 другие заболевания, сопровождающиеся обструкцией легочных артерий
4.2.1 Ангиосаркома
4.2.2 Другие внутрисосудистые опухоли
4.2.3 Артерииты
4.2.4 Врожденные стенозы легочных артерий
4.2.5 Паразиты (гидатидоз)
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: тромботическая микроангиопатия при опухолях легких, фиброзный медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ

фикация включает пять групп и 27 подгрупп (таблица 1) [1, 29, 30]. Объединение различных вариантов ЛГ обусловлено общими для конкретной группы подходами к тактике ведения. Таким образом, классификация ЛГ (Ницца, 2013) ориентирована в первую очередь на выбор тактики лечения. Однако, несмотря на наличие подгруппы 1' — “Персистиру-

ющая легочная гипертензия новорожденных” (ПЛГН) данная классификация мало учитывает особенности и выраженную гетерогенность заболевания в детском возрасте.

В 2011г на международной конференции в Панаме, посвященной проблеме ЛГ у детей, был предложен термин “педиатрическая гипертензион-

ная сосудистая болезнь легких” и представлена первая за историю изучения проблемы клиническая классификация ЛГ у детей, включающая десять основных групп и более 100 подгрупп (таблица 2) [31]. Педиатрическая классификация не ориентирована на выбор метода лечения, а нозологии объединены в группы на основании общности патогенетических и патофизиологических характеристик. Цель классификации — систематизировать выраженную гетерогенность ЛГ в детском возрасте от внутриутробного периода до подросткового возраста, улучшить понимание патогенеза и патофизиологии заболевания, облегчив сложную задачу диагностического поиска у ребенка с ЛГ (таблица 2).

В 2011г на первом всемирном симпозиуме по Педиатрической гипертензионной сосудистой болезни легких предложена первая функциональная классификация ЛГ у детей, учитывающая особенности всех возрастных групп [1, 2, 32].

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 млн взрослых и от 2,2 до 15,6 на 1 млн детей. В отличие от взрослой популяции, где среди больных с ЛГ преобладают женщины (соотношение мужчин и женщин составляет от 1,0:1,7 до 1:3,4), у детей различий по полу не наблюдается. Тенденция к преобладанию лиц женского пола появляется в пубертатном возрасте, когда это соотношение достигает 1:1,4 [33-35, 37-39]. Идиопатическая ЛАГ встречается от 0,7 до 4,4 на 1 млн детей и от 5,9 до 25 на 1 млн взрослых. Распространенность ЛАГ, ассоциированной с ВПС, составляет 2,2-15,6 на 1 млн детей и 1,7-12 на 1 млн взрослых. При этом до 50% всех пациентов имеют синдром Эйзенменгера [1-3, 32-34]. Во взрослой популяции ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких, встречается редко, при хронических заболеваний легких в 1,1% случаев [2]. У детей тяжелая, часто супрасистемная форма ЛГ осложняет течение заболевания у 63% больных с врожденной диафрагмальной грыжей и гипоплазией легких и у 23% детей с бронхолегочной дисплазией, определяя высокий уровень смертности в период новорожденности и раннего возраста [3, 35-39].

Исходы и прогноз заболевания

Исследования, проведенные в 80-х годах прошлого века, когда специфическая терапия ЛГ еще не была разработана, показали крайне неблагоприятный прогноз заболевания. При естественном клиническом течении ЛГ у детей выживаемость в течение 1, 3 и 5 лет составляла 68%, 48% и 34%, соответственно, а средняя выживаемость в детском возрасте

Таблица 2

Основные группы педиатрической гипертензионной сосудистой болезни легких (Панама, 2011) [31]

1. Пренатальная ЛГ
2. Персистирующая ЛГ новорожденных
3. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями сердца у детей
4. ЛГ, ассоциированная с бронхолегочной дисплазией
5. Изолированная ЛАГ
6. ЛГ, ассоциированная с генетическими или хромосомными заболеваниями и синдромами
7. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких
8. Тромбоземболическая ЛГ
9. ЛГ, ассоциированная с гипобарическими и/или гипоксическими состояниями
10. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями других органов и систем

Таблица 3

Стратификация риска у детей с ЛГ [3-8, 35-39]

Низкий риск	Критерии риска	Высокий риск
Нет	Клинические проявления правожелудочковой недостаточности	Да
Нет	Симптомы прогрессируют	Да
Нет	Синкопе	Да
Нет	Отставание в физическом развитии	Да
I или II	ФК ЛГ по ВОЗ	III или IV
Минимальное повышение	BNP/NTproBNP	Значительное повышение
Незначительная дилатация, гипертрофия правого желудочка, нормальная или незначительно сниженная функция правого желудочка	ЭхоКГ	Выраженная дилатация, значительное снижение функции правого желудочка, выпот в перикарде
СИ >3,0 л/мин/м ² mPAP/mSAP <0,75 вазореактивность + ИЛСС <20 Ед. Вуда/м ²	Гемодинамика по данным катетеризации сердца	СИ <2,5 л/мин/м ² mPAP/mSAP >0,75 Давление в правом предсердии >10 ИЛСС >20 Ед. Вуда/м ²

Примечание: ФК — функциональный класс, BNP/NTproBNP — мозговой натрийуретический пептид/N-термальный мозговой натрийуретический пропептид mPAP/mSAP — отношение среднего давления в легочной артерии к среднему системному артериальному давлению, СИ — сердечный индекс, ИЛСС — индекс легочного сосудистого сопротивления, БЛД — бронхолегочная дисплазия, ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных.

не превышала 10 мес. [11-13]. С начала эры специфической терапии ЛГ, которая началась в Европе и США в конце 90-х годов, а в Российской Федерации с середины 2000-х годов, прогноз и выживаемость в этой группе больных существенно улучшились: так 1,3 и 5 выживаемость у детей с ЛАГ на фоне

специфической терапии составили 96%, 84% и 74%, соответственно. В то же время, ЛГ все еще остается хроническим неизлечимым заболеванием, ассоциирующимся с высокой смертностью [14].

Определение прогноза заболевания является сложной, но необходимой задачей, решение которой формирует стратегию терапии у детей с ЛГ. Стратификация риска включает комплексную оценку клинических признаков и симптомов, в сочетании с данными расчетов параметров гемодинамики, определением функционального класса, состояния и степени нарушения функции правого желудочка, результатами лабораторных тестов (таблица 3).

Все вышеперечисленные критерии используются для разграничения больных из групп низкого и высокого риска. Больные группы промежуточного риска имеют переходные клинико-инструментально-лабораторные показатели, которые в таблице отдельно не выделены. Представленные факторы риска в педиатрии имеют уровень доказательности C ввиду недостаточного объема или отсутствия данных, полученных при исследовании детей. В качестве дополнительных критериев риска можно использовать: отношение легочного сосудистого сопротивления (PVR) к системному сосудистому сопротивлению (SVR), пройденную дистанцию во время проведения теста с 6-минутной ходьбой и максимальное потребление кислорода ($\text{VO}_2 \text{ max}$) по данным кардиопульмонального теста с физической нагрузкой. Следует отметить, что большинство этих критериев валидны преимущественно для иЛАГ, и приведенные выше пороговые величины не всегда могут быть применимы к другим формам ЛАГ. Более того, при оценке риска необходимо учитывать применение зарегистрированных лекарственных средств и их влияние на перечисленные переменные.

Терапия легочной гипертензии у детей

Лечение ЛГ, 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.

Революционные изменения в терапии ЛАГ за последние годы произошли в результате появления новой генерации специфических препаратов, терапия которыми приводит к улучшению клинической симптоматики, функциональных и гемодинамических показателей, замедляет прогрессирование заболевания, улучшает прогноз в этой сложной группе пациентов. В настоящее время терапевтическая практика располагает 12 новыми лекарственными средствами, зарегистрированными для лечения взрослых пациентов. Исходя из механизма действия, препараты относятся к трем фармакологи-

ческим группам и могут применяться перорально, ингаляционно, подкожно и внутривенно. В ближайшем будущем ожидается появление новых групп ЛАГ-специфических лекарственных препаратов. Однако появляющиеся новые методики медикаментозного лечения для взрослых пациентов с ЛАГ недостаточно хорошо изучены у детей. Кроме того, мультифакториальный характер ЛАГ у детей существенно затрудняет выбор возможных средств лечения и не приемлет необдуманного назначения любых имеющихся в наличии ЛАГ-специфических препаратов. Алгоритм лечебной тактики ЛАГ у детей представляет собой комплексную стратегию, включающую оценку тяжести и прогноза заболевания в каждом конкретном случае, оценку эффективности различных лекарственных средств и их взаимодействия при возможных комбинациях, а также лекарственное взаимодействие с сопутствующими препаратами. С относительно недавнего времени в клиническую практику вошли новые хирургические и интервенционные методы паллиативного лечения детей с тяжелой ЛАГ, включающие атриосептостомию и анастомоз Поттса, позволяющие снизить избыточное давление в правом желудочке, уменьшить компрессию, улучшить релаксацию левого желудочка и увеличить системный выброс.

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 ЛГ 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) Коррекция гипоксемии;

3) Поддержание функции правого желудочка;

4) Лечение основного заболевания.

Достижение глобальных целей терапии ЛГ, у конкретного пациента, требует, как правило, комбинации тактических решений и включает:

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

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

3) Специфическую терапию ЛГ, включая медикаментозную вазодилатирующую, антипролиферативную терапию и хирургическое лечение.

Таблица 4

Общие рекомендации для больных ЛГ [1-8, 40-41]

Рекомендации	Класс убедительности/ уровень доказательности рекомендаций
Независимо от причины ЛГ, всем больным показано ограничение интенсивных физических нагрузок.	I C
Независимо от причины ЛГ, всем больным рекомендована физическая реабилитация: тренировка дыхательной системы и дозированная физическая нагрузка могут увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни.	I C
Детям с I-II ФК ЛГ рекомендованы легкие аэробные физические нагрузки под контролем самочувствия.	I C
Детям с ЛГ не рекомендованы силовые виды спорта, анаэробные и изометрические нагрузки.	I C
Независимо от причины ЛГ, всем больным рекомендована психологическая поддержка и реабилитация.	I C
Детям с ЛГ рекомендовано путешествовать авиатранспортом только в стабильном и компенсированном состоянии.	I C
Рекомендовано избегать и/или предупреждать развитие болевого синдрома любой этиологии у больных с ЛГ. Беспокойные пациенты при этом могут нуждаться в дополнительной седации.	I C
Всем больным с ЛГ рекомендована плановая иммунизация, в т.ч. против гриппа, респираторно-синцитиального вируса и коклюша, а также против пневмококковых инфекций.	I C
Рекомендована своевременная консультация девочек подростков, больных ЛГ, о вероятных рисках, ассоциирующихся с беременностью и родами, а также о возможности безопасной контрацепции.	I B

Общие рекомендации для больных с ЛГ

Для всех больных с ЛАГ актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск быстрого прогрессирования заболевания. 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 (таблица 4).

Независимо от причины ЛГ, всем больным показаны **ограничения физических нагрузок**. При этом тренировка дыхательной системы и дозированные физические нагрузки могут повысить толерантность к физическим нагрузкам и улучшить качество жизни [1-8, 40-41].

Профилактика респираторных инфекций, ежегодная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, активное лечение легочных инфекций чрезвычайно важны для детей с ЛАГ, поскольку присоединение альвеолярной гипоксемии всегда сопровождается ухудшением клинического состояния больного. Иммунизация против гриппа, респираторно-синцитиального вируса и коклюша, а также против пневмококковых инфекций является рациональной в этой группе больных, поскольку эти заболевания могут привести к обострению ЛГ и повысить частоту осложнений и смертность. В случае возникновения респираторных заболеваний терапия должна быть достаточно активной и предупредить повышение реактивности легочных сосудов, вследствие вентилиционно-перфузионных нарушений и/или гипоксемии. Активная жаропонижаю-

щая 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 [1-8, 40-41].

Профилактика и лечение болевого синдрома

Рекомендовано избегать и/или предупреждать развитие болевого синдрома любой этиологии у больных с ЛГ. Беспокойные пациенты при этом могут нуждаться в дополнительной седации [40-41].

Предупреждение беременности

ЛАГ ухудшает течение беременности у 38% больных и может привести к смерти пациенток 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 [1-8, 40-41].

Поддерживающая терапия ЛГ

Кислородотерапия. Большинство больных ЛАГ имеют незначительную артериальную гипоксемию в покое. Исключением являются пациенты с ЛАГ на фоне ВПС (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 ЛГ. Под его воздействием уменьшается гипоксемия и, как следствие, вазоконстрикция сосудов малого круга, улучшается метаболизм тканей. Боль-

ным ЛГ, ассоциированной с тяжелой гипоксемией, необходима длительная, иногда пожизненная оксигенотерапия, применяемая, в т.ч. в домашних условиях. Эффективность длительных ингаляций кислорода (2–5 л/мин. в зависимости от возраста и способа подачи кислорода в дыхательные пути, носовые канюли или лицевая маска), при которых сатурация крови постоянно поддерживается на уровне 93–94% и более, хорошо продемонстрирована у больных ЛГ, возникшей на фоне хронического обструктивного заболевания легких. В этой группе пациентов оксигенотерапия предотвращает дальнейшее прогрессирование ЛГ. 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 мм рт.ст. или с показателями насыщения кислородом менее 92%. Кислородотерапия обоснована у больных с транзиторными и постоянными гипоксическими состояниями, обусловленными ночными апное или обструктивными заболеваниями легких, а также при правожелудочковой недостаточности и гипоксемии в покое, или доказанной десатурации на фоне физической нагрузки. Кислород целесообразно назначать постоянно при хронической гипоксемии, периодически в случаях отсутствия хронической гипоксемии, при доказанной десатурации после физической нагрузки или в ночное время, предпочтительно с помощью концентраторов кислорода. Длительное применение кислорода в ночное время способствует уменьшению выраженности клинических симптомов у пациентов с синдромом Эйзенменгера, однако не способствует увеличению выживаемости. Применение кислорода считается обоснованным, если оно сопровождается стойким повышением насыщения крови кислородом и уменьшением клинических симптомов ЛАГ [3, 4, 43].

Отмена кислородотерапии проводится постепенно, сначала отменяют кислород в дневное время и период бодрствования, затем в ночное время и во время сна под контролем пролонгированной пульсоксиметрии. Следует учитывать, что кислородотерапия повышает риск легочных осложнений, таких как, пневмония или даже обострение хронического заболевания легких.

Ингаляционный оксид азота (NO) рекомендован пациентам с ЛГ при резком обострении клинического течения, в т.ч. при развитии легочного сосудистого криза, острой ЛГ на фоне респираторного дистресс-синдрома, существующего паренхиматозного заболевания легких и/или ПЛГН [1, 3, 4, 40–41]. Ингаляции оксида азота в настоящее время являются терапией первой линии при острой ЛГ, но не используются в качестве метода постоянной терапии. Ингаляция оксида азота снижают потреб-

ность в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), особенно у доношенных детей с тяжелой дыхательной недостаточностью. У больных с тяжелой ЛГ ингаляции NO начинают со стартовой дозы 20 ppm, при отсутствии эффекта дозу увеличивают до 40 ppm. Использование высоких доз NO может привести к развитию метгемоглобинемии, что требует отмены препарата.

ЭКМО. Пациентам с тяжелой легочной гипертензией, выраженной гипоксемией и низким сердечным выбросом, с тяжелой сердечной и/или дыхательной недостаточностью, при неэффективности медикаментозной терапии для предупреждения необратимых изменений в органах и тканях показана процедура ЭКМО [41, 42].

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: фуросемида 0,5–4 мг/кг в сут., а также гидрохлоротиазида 1–4 мг/кг в сут. [1–8, 40–41]. Дозы препаратов должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения системного артериального давления. Блокатор рецепторов минералокортикоидов спиронолактон оказывает лишь незначительный диуретический эффект, при этом существенно снижает выработку альдостерона и останавливает каскад патологических реакций, возникающих в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе запускаемых при сердечной недостаточности. Ряд исследований показали, что блокаторы минералокортикоидных рецепторов оказывают положительный эффект при ремоделировании и нарушении функции правого желудочка [3, 4]. По результатам анализа полученных данных клинических исследований ARIES-1/-2 у взрослых пациентов с ЛАГ, получавших антагонист эндотелиновых рецепторов амбризентан в комбинации со спиронолактоном, наблюдались более благоприятные исходы, чем у пациентов, получавших монотерапию амбризентаном [44]. Позднее было обнаружено, что уровни альдостерона и его мишени — галектина-3 (который обладает профибротическим эффектом) повышены в плазме у взрослых пациентов с ЛАГ и ассоциируются с высоким функциональным классом ЛГ [45, 46]. Спиронолактон рекомендован больным с ЛАГ и диастолической сердечной недостаточностью, в т.ч. при сохранной фракции выброса, за счет улучшения диастолической функции правого и левого желудочков. Спиронолактон назначается в суточной дозе 1–3 мг/кг 2 раза/сут. [1, 4, 5]. Диуретическая терапия должна

сопровождаться регулярным контролем уровня калия и креатинина.

Бета-адреноблокаторы. Ремоделирование правого желудочка с последующим снижением его систолической и диастолической функции является одним из важнейших механизмов развития сердечной недостаточности и гибели пациента с ЛАГ. Многие показатели, характеризующие функцию правого желудочка, используются как прогностические факторы и предикторы летальности. При этом прогрессирование степени правожелудочковой недостаточности не всегда коррелирует со степенью ЛГ. Подобно нейрогуморальным механизмам левожелудочковой недостаточности при недостаточности правого желудочка также происходит активация симпатической нервной системы и системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Бета-блокаторы улучшали функцию правого желудочка, восстанавливали эндотелиальную функцию на животных моделях [47, 48]. Клинические описания, основанные на единичных наблюдениях использования бета-блокаторов при портопульмональной ЛГ привели к формированию мнения о неэффективности этой группы препаратов при ЛГ. Недавнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование неселективного бета-блокатора с вазодилатирующими свойствами карведилола у взрослых больных с ЛАГ, показало улучшение функции миокарда и восстановление поврежденной функции эндотелия [49]. Показана безопасность применения как низких, так и высоких доз карведилола. Наилучший клинический и функциональный эффект получен при применении низких доз (3,25 мг 2 раза/сут.). Однако исследований карведилола у детей с ЛАГ не проводилось.

Сердечные гликозиды и инотропные препараты. Назначение дигоксина больным с ЛАГ способствует увеличению сердечного выброса и достоверному снижению концентрации норадреналина в крови. Сведения об эффективности длительного применения сердечных гликозидов при правожелудочковой сердечной недостаточности у пациентов с ЛАГ отсутствуют. В литературе отсутствуют данные о том, что дигоксин увеличивает сократимость правого желудочка, но 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. У больных с ЛАГ и тахикардиями возможно использование дигоксина с целью контроля за частотой сердечного ритма [1-3, 50].

Использование инотропных препаратов у больных ЛАГ применяется лишь в случаях декомпенсации заболевания и позволяет на некоторое время

достичь стабилизации состояния. 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 сопротивления к системному. Низкие дозы добутина могут снижать легочное сосудистое сопротивление и усиливать сократимость правого желудочка [1-4, 42]. Добутамин оказывает положительное инотропное действие, умеренно увеличивает ЧСС, увеличивает ударный и минутный объемы сердца, снижает легочное сосудистое сопротивление. Системное давление при этом существенно не изменяется. Препарат вызывает уменьшение давления наполнения желудочков сердца. Увеличивает коронарный кровоток и способствует улучшению снабжения миокарда кислородом. Препарат рекомендуется вводить в дозах 1-15 мкг/кг/мин. При применении в дозах $\geq 7,5$ мкг/кг/мин начинает проявляться большинство побочных явлений (особенно тахикардия).

Левосимендан 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. У больных с ЛГ и хронической сердечной недостаточностью (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 [42]. Эти положительные эффекты достигаются без значительного увеличения потребления миокардом кислорода. Препарат значительно снижает содержание эндотелина-1 у больных с ХСН. Он приводит к дозозависимому увеличению минутного кровотока, а также к дозозависимому снижению давления в легочно-капиллярной сети, среднего АД и периферического сопротивления. У больных с ЛГ, осложненной острой сердечной недостаточностью, или при декомпенсации ХСН рекомендовано болюсное внутривенное введение левосимендана в дозе 0,05-0,1 мкг/кг в мин в течение 24-48 ч под контролем показателей гемодинамики. Гемодинамические эффекты сохраняются как минимум на протяжении 24 ч и могут наблюдаться вплоть до 9 дней после прекращения 6-часовой инфузии.

Антикоагулянты и дезагреганты. Назначение антикоагулянтов у больных с ЛАГ обусловлено факторами риска развития локальных тромбозов легочного артериального и венозного русла.

Увеличение выживаемости взрослых пациентов с ЛАГ (идиопатической/наследственной и ассоциированной с приемом аноректиков) было продемонстрировано в нескольких клинических испыта-

Таблица 5

Рекомендации по поддерживающей терапии ЛГ [1-5, 40-51]

Рекомендации	Класс убедительности/ уровень доказательности рекомендаций
Кислородотерапия рекомендована больным при всех формах ЛГ, когда наблюдается стойкое снижение $\text{SaO}_2 < 92\%$ или $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст. При хронической гипоксемии рекомендована продолжительная кислородотерапия.	IIa C
Кислородотерапия рекомендована пациентам с ЛГ и хронической альвеолярной гипоксемией на фоне проявлений паренхиматозных заболеваний легких (в т.ч. при БЛД) в качестве основного метода терапии для поддержания целевой $\text{SaO}_2 > 93\%$ (при подозрении на ЛГ), $> 95\%$ (при подтвержденной ЛГ).	IIa B
Ингаляция кислорода может быть эффективна у пациентов с ЛГ на фоне наличия внутрилегочного шунта и у пациентов с ЛГ, проживающих на большой высоте над уровнем моря или во время перелета на самолете.	IIa C
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) могут быть рекомендованы пациентам с ЛГ и клиническими проявлениями сердечной недостаточности, в т.ч. сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса.	IIa C
Диуретики могут быть рекомендованы больным с ЛГ и клиническими проявлениями правожелудочковой недостаточности.	IIb C
Дигоксин может быть назначен у больных с ЛАГ и предсердными тахикардиями.	IIb C
В случаях декомпенсации заболевания у больных ЛГ рекомендовано использование инотропных препаратов.	IIb C
Ингаляционный оксид азота (NO) рекомендован пациентам с ЛГ при резком обострении клинического течения, в т.ч. при развитии легочного сосудистого криза, острой ЛГ на фоне респираторного дистресс-синдрома, существующего паренхиматозного заболевания легких и/или ПЛГН.	I B
Длительное применение варфарина рекомендовано больным с прогрессирующей идиопатической и наследственной ЛАГ, хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, пациентам с низким сердечным выбросом и с состояниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией.	IIa B
У детей с идиопатической и наследственной ЛАГ при наличии противопоказаний для антикоагулянтной терапии, особенно у детей младшего возраста и у физически активных детей с предположительно повышенным риском кровотечения ввиду более высокой вероятности случайных повреждений и травм в качестве альтернативы рекомендовано использовать антиагрегантную терапию.	IIb C
Применение антикоагулянтов не рекомендовано детям с наследственной геморрагической телеангиэктазией и портопультмональной гипертензией.	III C
Эффект длительного применения антикоагулянтов (варфарина, фенпрокумона) у детей с ЛАГ неясен (к настоящему моменту у детей не изучен).	IIb C

ниях. Данной категории больных рекомендовано рутинное применение варфарина; целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) — 1,5-2,5. Стартовая доза варфарина должна составлять 2,5-5 мг 1 раз/сут. Дальнейший режим дозирования устанавливается индивидуально под контролем МНО. Возможный благоприятный эффект длительного применения антикоагулянтов (кумадина, варфарина) у пациентов детского возраста с ЛАГ не изучался. Учитывая опыт, полученный в исследованиях у взрослых пациентов, длительное применение варфарина может быть рекомендовано детям с прогрессирующей идиопатической и наследственной ЛАГ, хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ), у пациентов с низким сердечным выбросом и у больных с состояниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией и/или у пациентов с длительно стоящими катетерами [4, 42, 51]. У детей начальная доза обычно составляет 0,2 мг/кг/сут. при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг/сут. при нарушенной. Эмпирическое целевое значение МНО составляет 2,0-2,5. У детей

младшего возраста рекомендуется поддерживать МНО на уровне 1,5-2,0.

Длительная терапия антикоагулянтами улучшает показатели гемодинамики и функциональный статус у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Антикоагулянты оправданы у больных ЛГ и факторами риска венозных тромбоэмболий (ХСН, 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 портопультмональной гипертензии и ЛАГ, ассоциированной с ВПС. Вопрос о применении пероральных антикоагулянтов при синдроме Эйзенменгера является спорным, что связано с необходимостью поддерживать хрупкий баланс между высоким риском возникновения тромбоза легочной артерии и инсульта, и повышенным риском кровотечений и кровохарканья [51].

Применение антикоагулянтов у детей с наследственной геморрагической телеангиоэктазией или портопульмональной гипертензией потенциально опасно [5].

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 переходя на профилактические дозы. Длительное применение антикоагулянтных препаратов повышает выживаемость больных, но на общее состояние они обычно не влияют [4, 5].

У детей с иЛАГ/наследственной ЛАГ, при наличии противопоказаний для антикоагулянтной терапии, особенно у детей младшего возраста и физически активных детей с предположительно повышенным риском кровотечения, ввиду более высокой вероятности случайных повреждений и травм в качестве альтернативы варфарину может считаться аспирин. Предпочтительно использование специальных форм ацетилсалициловой кислоты, покрытых кишечнорастворимой оболочкой в дозе от 2 до 4 мг/кг/сут. Следует соблюдать осторожность при одновременно проводимой антикоагуляционной или антитромбоцитарной терапии, или при сильных менструальных кровотечениях. Максимальная суточная доза не должна превышать 100 мг в сут.

Суммарно рекомендации по поддерживающей терапии ЛГ представлены в таблице 5.

Коррекция ассоциированных заболеваний

Своевременная и адекватная коррекция основного заболевания может предупредить ЛГ или уменьшить ее степень. У больных с ВПС и увеличенным легочным кровотоком, для предотвращения развития необратимых изменений в сосудах легких необходима своевременная хирургическая коррекция в раннем возрасте (до 1 года). При хронических обструктивных и интерстициальных заболеваниях легких по показаниям применяют антибиотики, бронходилататоры, иногда глюкокортикостероиды. При хронической тромбоэмболии легочной артерии необходимы меры по ликвидации источника тромбов, возможна 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 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.

Специфическая терапия ЛАГ

Современная ЛАГ — специфическая терапия воздействует на три основных звена патогенеза ЛАГ, в основе каждого из которых лежит эндотелиальная дисфункция, включая путь эндотелина, путь оксида азота/циклического гуанозинмонофосфата и путь простациклина. В настоящее время существует несколько групп препаратов патогенетической терапии легочной гипертензии, три из которых уже используются в клинической практике: 1) антагонисты рецепторов эндотелина-1 (бозентан, амбризентан, мацитентан), 2) препараты влияющие на путь NO-цГМФ, включая оксид азота, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил; тадалафил, варденафин), стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат); 3) синтетические аналоги эндогенного простациклина (эпопростенол, илопрост, трепростинил, берапрост), а также агонист рецепторов простациклина селексипаг. Два из двенадцати ЛАГ — специфических препаратов (бозентан и силденафил) одобрены для применения у детей в Европе и США, пять других (эпопростенол, трепростинил, илопрост, тадалафил, амбризентан) используются в Европе и США в педиатрической практике как препараты off-label. В Российской Федерации зарегистрированы для применения у больных с ЛАГ шесть препаратов (бозентан, амбризентан, мацитентан, силденафил, риоцигуат и илопрост), и только один — бозентан имеет разрешение для применения в детском возрасте. Применение силденафила, илопроста и амбризентана — off-label. Препараты назначаются детям по решению Врачебной комиссии, при условии наличия Информированного согласия пациента и/или его законных представителей. Решение о назначении ребенку вазодилатирующей терапии основывается на результатах инвазивного теста на вазореактивность (в случае его проведения).

Основная цель специфической терапии легочной гипертензии — возвращение ребенка с ЛГ к нормальной, соответствующей возрасту активности, без каких-либо ограничений, и увеличение продолжительности жизни.

Алгоритм начальной лечебной тактики у детей с легочной гипертензией основывается на комбинации трех факторов (рисунок 1):

1) Данных инвазивной оценки параметров гемодинамики и результатов теста на вазореактивность;

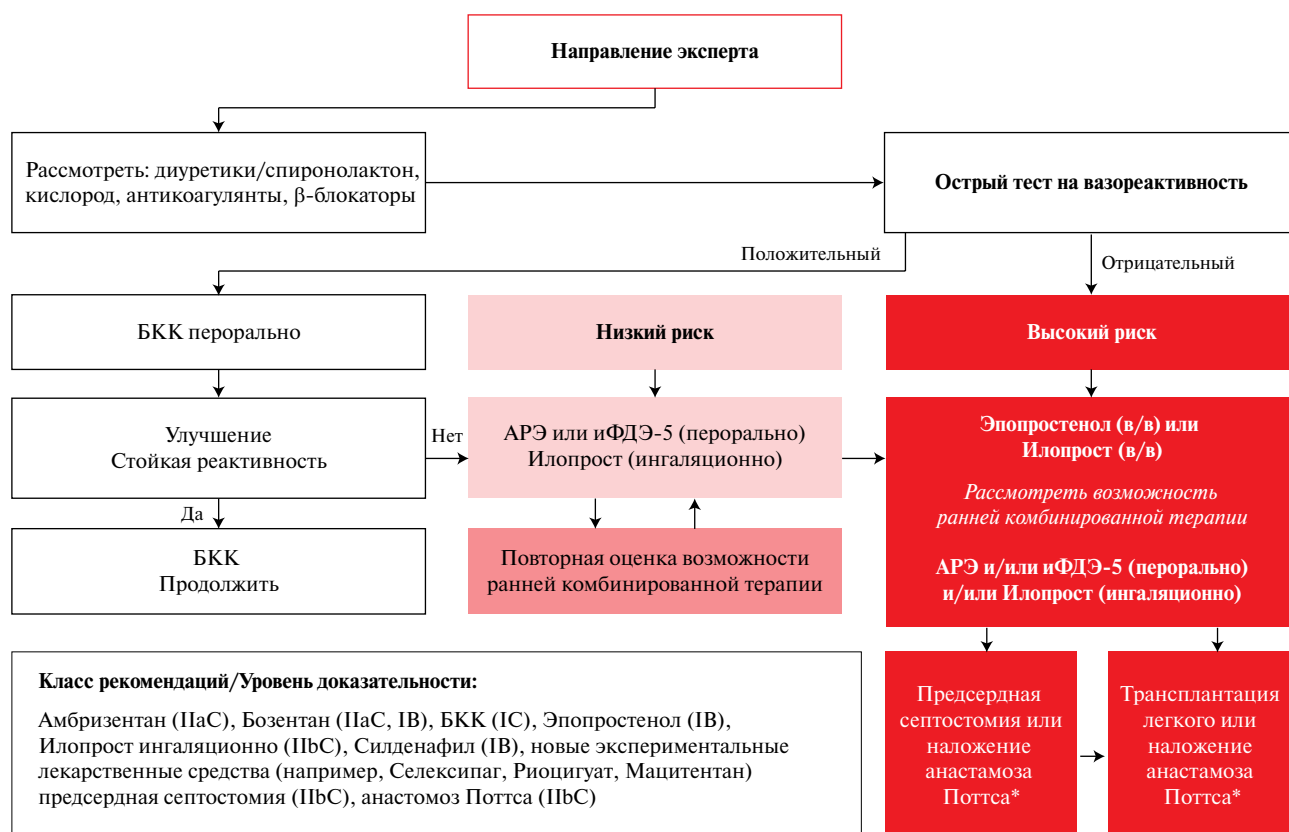


Рис. 1 Алгоритм лечебной тактики у детей с легочной артериальной гипертензией.

Примечание: БКК — блокатор кальциевых каналов, АПЭ — антагонист рецепторов эндотелина, в/в — внутривенно, иФДЭ-5 — ингибитор фосфодиэстеразы-5, п/к — подкожно.

- 2) Функционального класса ЛГ у больного;
- 3) Ответа на стартовую специфическую терапию легочной гипертензии.

До начала любой стартовой терапии ЛГ рекомендовано проведение катетеризации сердца для получения диагностических критериев и верификации диагноза ЛГ, определения ее гемодинамического типа (прекапиллярная посткапиллярная, комбинированная) и степени тяжести [1-8].

При верификации ЛАГ ключевую роль играет назначение специфической патогенетически обоснованной терапии с доказанным вазодилатирующим и антипролиферативным действием. Своевременность назначения специфической терапии ЛАГ непосредственно определяет прогноз заболевания. Препараты, воздействующие на основное звено патогенеза ЛАГ — состояние и функцию эндотелиальных клеток, предназначены для нормализации функциональных и гемодинамических характеристик легочных сосудов, что проявляется в снижении давления в легочном сосудистом русле, уменьшении или сдерживании прогрессирования легочного сосудистого сопротивления, улучшении реологических свойств крови и, как следствие, облегчения симптомов и улучшения прогноза заболевания.

Назначение современной терапии значительно улучшает гемодинамические показатели и выжива-

емость пациентов в течение длительного периода времени.

Детям старше 1 года с ЛАГ I-II функционального класса (ФК) при *положительном тесте* на вазореактивность рекомендована терапия блокаторами кальциевых каналов в качестве стартовой терапии [1-8, 52].

Большинство детей с тяжелой ЛАГ не отвечают на острый тест с применением вазодилататора и требуют целевой терапии с применением других лекарственных средств за исключением блокаторов кальциевых каналов [53-55].

Детям с ЛАГ младше 1 года вне зависимости от ФК, а также детям с ЛАГ IV ФК, детям с ЛАГ и клиническими проявлениями правожелудочковой недостаточности любого возраста рекомендовано как можно более раннее назначение ЛАГ-специфической терапии.

Назначение начальной специфической терапии рекомендовано ребенку с верифицированной ЛАГ при соблюдении следующих условий [1-8]:

- 1) отрицательный тест на вазореактивность,
- 2) отсутствие или неустойчивый ответ на терапию блокаторами кальциевых каналов,
- 3) наличие противопоказаний к назначению блокаторов кальциевых каналов.

Тактика ЛАГ-специфической терапии, включающая выбор монотерапии или комбинации ЛАГ-



Рис. 2 Алгоритм комбинированной терапии ЛАГ.

Примечание: ^aУ некоторых пациентов с ФК III по классификации ВОЗ риск может считаться высоким. ^бУ взрослых пациентов с ЛАГ было показано, что начальная комбинированная терапия с применением амбризентана в комбинации с тадалафилом превосходит по эффективности начальную монотерапию амбризентаном или монотерапию тадалафилом в плане отсрочки клинически значимых ухудшений. ^вВнутривенный эпопростенол должен быть приоритетным выбором, поскольку он способствует снижению 3-месячного показателя смертности у взрослых пациентов с ЛАГ из группы высокого риска в большей степени, чем монотерапия ингаляционной формой. ^гТакже рассматривается возможность баллонной аtriосептостомии или наложения анастомоза Поттса. БКК — блокаторы кальциевых каналов, НЛАГ — наследственная ЛАГ, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, в/в — внутривенно, ФК по ВОЗ — функциональный класс по классификации ВОЗ.

специфических препаратов, определяется после проведения стратификации риска, включающей клинические, гемодинамические и функциональные характеристики больного (рисунок 1) [1-8].

Стартовую специфическую терапию ЛАГ у детей с I-II ФК и низким риском рекомендовано начинать с монотерапии блокатором рецепторов эндотелина бозентаном или ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа силденафилом (рисунки 1-2) [1-8, 13, 56, 57].

При недостаточной эффективности терапии одним ЛАГ-специфическим препаратом детям с ЛАГ I-II ФК и низким риском, а также с впервые диагностированной ЛАГ II-III ФК, ранее не получавшим ЛАГ-специфической терапии, рекомендовано как можно раньше назначить комбинированную специфическую терапию двумя пероральными препаратами — силденафилом и бозентаном [1-8, 58-62].

У детей с ЛАГ III-IV ФК при наличии факторов высокого риска рекомендовано как можно раньше

назначать комбинированную терапию тремя ЛАГ-специфическими препаратами. Для этого используются в комбинации блокатор рецепторов эндотелина бозентан перорально, ингибитор фосфодиэстеразы-5 силденафил перорально и ингаляционный синтетический аналог эндогенного простагличина илопрост [1-8].

При тяжелой (IV ФК) и/или быстро прогрессирующей ЛАГ рекомендовано безотлагательно начать терапию экзогенным аналогом простагличина (илопрост ингаляционно) с последующим быстрым подключением комбинированной терапии пероральными препаратами (бозентан и силденафил) [1-8].

Основной целью любой терапии ЛАГ является перевод пациента из группы “высокого риска” в группу “низкого риска” (рисунок 2) [3-8].

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) — исторически одна из наиболее “старых” групп препара-

тов, используемых при ЛАГ в качестве вазодилаторов [52]. Многочисленные исследования показали, что длительная терапия препаратами этой группы может быть успешна только у пациентов с положительной пробой на вазореактивность. Положительный ответ на вазореактивность может свидетельствовать о более благоприятном прогнозе и вероятной эффективности постоянной терапии антагонистами кальциевых каналов в качестве специфической терапии ЛАГ, однако он не является предиктором эффективности длительного приема БКК [53, 54, 55]. У детей с иЛАГ при положительном тесте на вазореактивность, выживаемость составила 97, 97 и 81% через 1, 5 и 10 лет, соответственно; но эффективность этой терапии с течением времени снижалась [52, 54]. Длительная терапия антагонистами кальциевых каналов эффективна только в 5-10% случаев у детей и взрослых с ЛАГ. Количество детей, отвечавших на терапию БКК, снижалось с 84 до 47% за первые 10 лет после начала терапии. Как правило, большинству требуется назначение дополнительной специфической терапии.

У пациентов с отрицательным тестом на вазореактивность назначение БКК противопоказано из-за риска существенных побочных эффектов в виде системной гипотензии и угнетения систолической функции левого и правого желудочков. Последнее обстоятельство является основанием для отказа от назначения БКК больным с правожелудочковой недостаточностью вне зависимости от результатов теста на вазореактивность [54, 55]. Кроме того, применение БКК вне зависимости от отрицательного ответа на вазореактивный тест ассоциируется с увеличением смертности. При этом у детей с отрицательным тестом наблюдалась меньшая выживаемость: 45, 34, 29 и 29% через 1, 2, 3 и 4 года, соответственно. Этим объясняется недостаточно широкое использование БКК для лечения детей.

Длительная терапия БКК у больных с ЛАГ показана при соблюдении всех четырех условий [4, 5, 55]:

1. Острый тест на вазореактивность положительный;
2. Сердечный индекс более 2,1 л/мин/м²;
3. Сатурация О₂ венозной крови более 63%;
4. Давление в правом предсердии менее 10 мм рт.ст.

Выбор препарата определяется состоянием больного. Пациентам с 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. Применение верапамила считается нежелательным

из-за выраженного отрицательного инотропного действия.

Эффективность специфической терапии ЛАГ БКК может снижаться с течением времени.

Рекомендованные дозы у детей:

Дилтиазем: начальная доза 0,5-0,7 мг/кг на прием 3 раза/сут. перорально с постепенным повышением дозы до 1-1,7 мг/кг на прием 3 раза/сут. Максимальная доза для взрослых 240-360 мг/сут. перорально в 3 приема. Препараты с пролонгированным высвобождением применяются только при переносимости эффективной дозы препарата короткого действия.

Нифедипин: начальная доза 0,2-0,3 мг/кг на прием 3 раза/сут. перорально с постепенным повышением дозы до 1-2,5 мг/кг на прием 3 раза/сут. Максимальная доза для взрослых 120-240 мг/сут. перорально в 3 приема. Возможно использование препаратов с пролонгированным высвобождением (макс. 180 мг/сут. перорально).

Амлодипин: начальная доза: 0,1 мг/кг на прием 2 раза/сут. перорально, с постепенным ее увеличением в зависимости от переносимости до 2,5-10 мг на прием 2 раза/сут. Максимальная доза для взрослых 20 мг в сут.

БКК не рекомендованы [3, 4, 5]:

- 1) при *отрицательном тесте* на вазореактивность;
- 2) пациентам, которым не проводился тест на вазореактивность;
- 3) пациентам с правожелудочковой недостаточностью (IV ФК по ВОЗ) вне зависимости от ответа на вазореактивный тест;
- 4) детям до 1 года.
- 5) при сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м² и/или сатурации О₂ венозной крови менее 63% и/или давлением в правом предсердии более 10 мм рт.ст. антагонисты кальция абсолютно противопоказаны.

Антагонисты рецепторов эндотелина-1

Эндотелин — самый мощный из известных эндогенных вазоконстрикторов, продуцируемый эндотелиальными клетками. Эффект эндотелина-1 реализуется посредством влияния на два вида рецепторов, ЕТА и ЕТВ и принимает участие в функции многих органов и систем. Воздействие на ЕТА и ЕТВ рецепторы гладкомышечных клеток легочных сосудов вызывает их резкое сокращение, при длительном воздействии пролиферацию и миграцию, и как следствие, — выраженную вазоконстрикцию. Напротив, воздействуя на ЕТВ рецепторы эндотелиальных клеток, индуцирует высвобождение последними оксида азота и простаглицлина, тем самым поддерживая клиренс эндотелина-1 и баланс между выработкой вазодилатирующих и вазоконстриктивных медиаторов. Повреждение эндотелия легочных сосудов и нарушение его функ-

ции приводит к дисбалансу между вазодилатацией и вазоконстрикцией в сторону патологической вазоконстрикции.

Уровень эндотелина в плазме и легочной ткани увеличен у детей и взрослых с иЛАГ, коррелирует с тяжестью и прогнозом заболевания [2, 63, 64].

Бозентан

Бозентан является первым и в настоящее время наиболее широко используемым препаратом из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов, который блокирует оба типа эндотелиновых рецепторов (ETA и ETB) 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 взрослых 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 [63-65]. Препарат при длительном назначении достоверно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, достоверно снижает легочное сосудистое сопротивление, демонстрирует высокий профиль безопасности, аналогичный таковому в других исследованиях.

Подобные результаты получены при исследовании детей с иЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с ВПС [56, 66-73]. Ретроспективные исследования и описание серии случаев продемонстрировали безопасность терапии бозентаном и ее эффективность в отношении замедления прогрессирования ЛАГ у детей. На фоне терапии бозентаном отмечено снижение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления у детей с иЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с ВПС. Препарат показал улучшение функциональных показателей, включая тест с 6 минутной ходьбой и повышение ФК у детей и взрослых с ЛАГ, ассоциированной с ВПС. Однако через 1 год полученный эффект нивелировался до исходного состояния.

В ретроспективном исследовании 86 детей с ЛАГ, получавших терапию бозентаном в сочетании с применением сопутствующих препаратов или без них длительностью в среднем 18 нед., показана

хорошая переносимость и стойкое улучшение гемодинамических и клинических показателей. Расчетная 2-летняя выживаемость составила 91% [56]. Однако через 4 года у этих пациентов на фоне терапии бозентаном была отмечена высокая частота прогрессирования заболевания (54%), а расчетная выживаемость составила 82% [56, 68].

Более 30 детей (в возрасте ≥ 2 лет и < 12 лет) были включены в нерандомизированное исследование FUTURE-1 [71] и его продолжение, FUTURE-2 [72]. В исследовании FUTURE-2 (33 ребенка в возрасте от 2-12 лет; медиана периода применения 28 мес.) нежелательные явления, были отмечены у 15 (41,7%) пациентов. В целом в исследовании FUTURE-2 была отмечена хорошая переносимость лекарственной терапии бозентаном для применения у детей (диспергируемые таблетки; 32 мг).

В недавнем исследовании FUTURE-3, где участвовали 64 ребенка с ЛАГ в возрасте от 3 мес. до 11 лет, были получены данные по безопасности применения бозентана у детей в возрасте младше 2 лет [73]. При сравнении эффективности и безопасности применения препарата 2 мг/кг дважды или трижды в день, доказательств в пользу увеличения дозы не получено.

Бозентан рекомендован детям с ЛАГ и низким риском как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Для детей с ЛАГ высокого риска бозентан рекомендован только в составе двойной или тройной комбинированной терапии [1-8, 56, 58]. Начальная доза бозентана — 2 мг/кг в сут. в 2 приема назначается на 4 нед. с целью уменьшения риска нежелательного воздействия на печень. В последующем, при отсутствии значимого (более чем в 3 раза) повышения уровня печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) доза увеличивается до 4 мг/кг в сут. в 2 приема. У детей с весом до 20 кг рекомендуется к применению детская лекарственная форма — диспергируемые таблетки 32 мг. У детей с массой тела от 20 до 40 кг бозентан назначается в постоянной поддерживающей дозе 62,5 мг 2 раза/сут., у детей с массой тела более 40 кг — в постоянной поддерживающей дозе 125 мг 2 раза/сут. Оценка эффективности препарата должна осуществляться не ранее чем через 8 нед. терапии и не ранее, чем через 4 нед. приема препарата в постоянной поддерживающей дозе.

Побочные эффекты антагонистов эндотелиновых рецепторов включают повышение уровня печеночных трансаминаз, анемию, периферические отеки и тератогенный эффект. Повышение уровня трансаминаз наблюдалось у 2,7% детей по сравнению с 7,8% пациентов старше 12 лет, являлось дозозависимым и, в большинстве случаев, обратимым [71-73]. Для своевременного выявления нежелательных воздействий рекомендовано ежемесячно оценивать функцию печени у детей, получающих терапию бозентаном.

Амбризентан

Амбризентан — селективный антагонист ETA-рецепторов показал увеличение продолжительности дистанции во время теста с 6-минутной ходьбой за 12-недельные периоды наблюдений взрослых пациентов с ЛАГ. Нарушение функции печени отмечалось в 2,8% что было сопоставимо с данными плацебо [74-75]. В ретроспективном исследовании с участием 38 детей в возрасте от 2 до 18 лет (средний $10,1 \pm 4,1$) с ЛАГ, получавших амбризентан в течение 3 мес. в качестве дополнительной терапии или переведенных на терапию амбризентаном с терапии бозентаном, показано снижение среднего давления в легочной артерии, улучшение ФК по ВОЗ в 31% случаев. Нежелательные явления включали заложенность носа, головную боль, покраснение кожи. Повышения уровней печеночных ферментов не наблюдалось, летальные исходы не зарегистрированы [76].

В 2018г планируется завершение II фазы рандомизированного исследования эффективности и безопасности малых и высоких доз амбризентана у детей от 8 лет и старше.

Мацитентан

Мацитентан, новый неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов разработан на основе молекулы бозентана путем изменения структуры с целью повышения эффективности и безопасности. Мацитентан обладает улучшенной способностью связываться с рецепторами и минимальному риску межлекарственных взаимодействий по сравнению с бозентаном. Исследование SERAPHIN показало, что мацитентан значительно уменьшал риск прогрессирования заболевания и смертность (как составную конечную точку) у пациентов с ЛАГ старше 12 лет, а также повышал толерантность к физической нагрузке [77]. Признаков токсического действия на печень не наблюдалось, однако, у 13,2% пациентов, получавших 10 мг мацитентана, было обнаружено снижение гемоглобина до уровня ≤ 8 г/дл. В отличие от бозентана, мацитентан, по-видимому, не приводит к снижению уровня силденафила в плазме, хотя данных, полученных в специальных исследованиях недостаточно.

Мацитентан может быть рекомендован детям старше 12 лет с ЛАГ и низким риском как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Стартовая доза составляет 5-10 мг однократно в сут., поддерживающая 10 мг однократно в сут.

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

Оксид азота является мощным эндогенным вазодилататором, вызывая релаксацию гладких мышечных клеток сосудов, посредством стимуля-

ции выработки внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Этот механизм нарушен при ЛАГ. Циклический гуанозинмонофосфат — короткоживущая молекула, разрушающаяся под воздействием фосфодиэстеразы. Уровень последней значительно увеличен у больных ЛАГ.

Оксид азота (NO) является одним из наиболее важных биологических медиаторов, который вовлечен во 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 с) периодом жизни. Молекула NO — короткоживущее соединение. Срок стабильного существования молекулы во внешней среде около 10 сек, в организме человека — 2-4 сек. 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, способствуют синтезу NO, который, диффундируя к гладкомышечным клеткам сосудистой стенки, стимулирует растворимую гуанилатциклазу, приводя к трансформации гуанозинтрифосфата в цГМФ, вызывающий расслабление гладкомышечных клеток, снижение легочного сосудистого сопротивления и улучшение оксигенации. NO можно назвать локальным тканевым гормоном, который посредством цГМФ вызывая активацию Na^+ - K^+ ионных каналов и цГМФ-зависимых протеинкиназ, поддерживает вазодилатацию на необходимом уровне, регулируя 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 [78-80]. Значительных различий в ранней послеоперационной смертности или в среднем давлении в легочной артерии у пациентов, получавших терапию NO и плацебо, не полу-

чено. 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 с целым рядом тяжелых осложнений. Ингаляции оксида азота снижают потребность в процедуре экстракорпоральной мембранной оксигенации, особенно у недоношенных детей с дыхательной недостаточностью [80].

Одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения у новорожденных с гестационным сроком выше 35 нед. для терапии ПЛГН с 1999г. В Российской Федерации оксид азота не зарегистрирован как медицинский газ и поэтому также относится к препаратам, назначаемым off label. Оксид азота назначается детям по решению Врачебной комиссии, при условии наличия Информированного согласия пациента и/или его законных представителей.

Ингаляция NO осуществляется подачи газовой смеси непосредственно в контур пациента на любом типе респираторной поддержки (традиционная ИВЛ, ВЧИВЛ, СРАР, высокопоточные канюли).

Стартовая терапия: 20 ppm, при необходимости увеличение до 40 ppm. Если в течение 30 мин эффекта от оксида азота не наблюдается, то необходимо произвести отключение подачи газовой смеси и потом возобновить ингаляцию оксида азота через 6 ч. При положительном эффекте проводится снижение до 5 ppm за 4-24 ч и далее снижение до 1 ppm в течение 1-5 сут. Критерии отмены ингаляции NO: $\text{PaO}_2 > 50-60$ мм рт.ст., $\text{FiO}_2 < 0,6$. Продолжительность терапии определяется состоянием больного. Не рекомендуется длительность ингаляции NO более 14 сут. Во время терапии проводится постоянный контроль оксигенации, артериального давления и частоты сердечных сокращений пациента. Через 6-12 ч после начала лечения измеряется концентрация метгемоглобина в крови, затем измерение производится через каждые 24 ч. Обязательно мониторирование концентраций NO и NO₂ в контуре пациента, а также не менее 1 раза/сут. в воздухе помещения, где проводится ингаляция оксида азота.

Риск развития метгемоглобинемии и повышения концентрации NO₂ резко возрастает при использовании дозы более 20 ppm. Если содержание

метгемоглобина более 4%, необходимо снизить концентрацию NO в два раза, если более 7% — ингаляцию прекращают и назначают метиленовый синий внутривенно из расчета 0,05-0,15 мл 1% раствора на 1 кг массы тела.

Нарушение синтеза оксида азота и сигнальный путь, воздействующий посредством растворимой гуанилатциклазы и цГМФ — один из трех основных путей патогенеза ЛГ. Две группы препаратов, воздействующих 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 гуанилатциклазы, усиливающие продукцию цГМФ (риоцигуат).

Силденафил

Силденафил — пероральный мощный селективный ингибитор 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 насыщение гемоглобина кислородом венозной и артериальной крови (SaO_2), улучшает показатели легочной гемодинамики и функциональные возможности больных ЛАГ. В многочисленных в т.ч. рандомизированных клинических исследованиях с участием взрослых пациентов показаны улучшение функциональных и гемодинамических показателей у пациентов с ЛАГ на фоне терапии силденафилом. Множество неконтролируемых исследований сообщают о положительных эффектах силденафила при ЛАГ, ХТЭЛГ и ЛГ на фоне легочного фиброза [2, 57].

Силденафил разрешен в США для перорального применения у взрослых больных с ЛАГ с 2005г; для внутривенного применения с 2009г. Первые исследования эффективности силденафила, проведенные в 2005г у 14 детей с ЛАГ показали улучшение дистанции в Т6МХ за 13 нед. приема, а также достоверное снижение среднего давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления [57]. В нескольких небольших исследованиях у детей с ПЛГН, иЛАГ, и ЛАГ, ассоциированной с ВПС также показано улучшение функциональных и гемодинамических параметров [81-87].

Первое рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование пероральной формы силденафила у детей STARTS-1 проведено в 2011г. Были обследованы 235 детей с иЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с ВПС в возрасте от 1 года до 17 лет и весом более 8 кг [88]. Дети были рандомизированы на 3 группы: получавшие низкую дозу (10 мг), среднюю дозу (10-40 мг) или высокую дозу

(20–80 мг) силденафила или плацебо перорально 3 раза/сут. на протяжении 16 нед. В результате исследования получено улучшение пикового потребления кислорода, функциональных показателей, снижение среднего давления в легочной артерии у пациентов, получавших средние и высокие дозы силденафила по сравнению с плацебо. Низкие дозы оказались неэффективны. Последующее наблюдение в исследовании STARTS-2 этих же пациентов через 3 года после начала лечения показали, что смертность у этих пациентов составила 9% (5 из 55), 14% (10 из 74), и 20% (20 из 100) в группах, получавших низкие, средние и высокие дозы, соответственно. При этом риск смертности был значительно выше у старших пациентов с иЛАГ, имевших исходно более высокие показатели давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления [89]. Случаев смертности не отмечено у пациентов с весом <20 кг и пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС.

В связи с получением этих результатов в Европе и США выпустили разные рекомендации. В 2011г силденафил получил одобрение Европейского медицинского агентства для применения у детей в возрасте старше 1 года (10 мг 3 раза/сут. для пациентов с массой тела <20 кг и 20 мг 3 раза/сут. для пациентов с массой тела ≥20 кг). В связи с более высокой смертностью в группе терапии высокими дозами силденафила в 2013г Европейское медицинское агентство выпустило предупреждение не использовать лекарственное средство в более высоких дозах. FDA в 2013г даже выпустило предупреждение против длительного использования силденафила у детей в возрасте 1–17 лет с ЛАГ, которое в 2014г было уточнено (для применения силденафила у детей “противопоказания отсутствуют”). Силденафил при внутривенном применении может быть эффективен у детей с ПЛГН и в послеоперационном периоде после хирургического вмешательства по поводу ВПС [84, 86], однако до сих пор не были проведены проспективные исследования достаточной доказательной мощности.

В настоящее время силденафил рекомендован детям с ЛАГ и низким риском как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Для детей с ЛАГ и высоким риском силденафил рекомендован только в составе двойной или тройной комбинированной терапии [3–5, 58–62]. Рекомендованная начальная доза 0,3–0,5 мг/кг на прием 4 раза/сут. у детей до 1 года и 3 раза/сут. у детей старше 1 года перорально. Поддерживающая доза: 0,5–1 мг/кг на прием 4 раза/сут. у детей до 1 года и 3 раза/сут. у детей старше 1 года перорально. Для детей с весом от 8 до 20 кг рекомендована поддерживающая доза силденафила 10 мг на прием 3 раза/сут. перорально. Для детей весом более 20 кг рекомендована поддерживающая доза силденафила 20 мг на прием 3 раза/сут. перорально.

Силденафил рекомендован детям с бронхолегочной дисплазией, осложненной ЛГ при неэффективности кислородотерапии в течение 4 нед. Максимальная доза в этом случае — 8 мг/кг в сут., разделенная на 3 или 4 приема [81–82].

Стимуляторы гуанилатциклазы

Снижение синтеза и высвобождения NO эндотелиальными клетками легочных сосудов при легочной гипертензии приводит к снижению синтеза NO-зависимой растворимой гуанилатциклазы и трансформации ГМФ в цГМФ, оказывающего непосредственно релаксирующее и антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов.

Риоцигуат — стимулятор растворимой гуанилатциклазы, действующей как совместно с эндогенным NO, а также напрямую, стимулируя растворимую гуанилатциклазу, независимо от наличия NO, усиливает синтез цГМФ, вызывая релаксацию ГМК, препятствуя пролиферации ГМК и агрегации тромбоцитов. Это новый пероральный препарат является еще одним многообещающим инструментом для лечения ЛГ [90–92].

Рандомизированное исследование 443 взрослых больных с симптоматической ЛАГ (PATENT-1), принимавших риоцигуат 2,5 мг 3 раза/сут. показало улучшение переносимости физических нагрузок и ФК, гемодинамических показателей и удлинение времени до ухудшения состояния [91]. При последующем анализе данных пациентов с персистирующей/рецидивирующей ЛАГ после коррекции ВПС с использованием данных, полученных в исследовании PATENT показана хорошая переносимость риоцигуата и улучшение клинических, функциональных и гемодинамических показателей, включая индекс легочного сосудистого сопротивления, дистанцию при Т6МХ, ФК по ВОЗ и уровень NT-pro-BNP [92]. Основные побочные эффекты: синкопе и системная гипотензия были редки и встречались в 1% случаев. Препарат разрешен FDA с 2013г для лечения больных с ЛАГ и ХТЭЛГ II–III ФК как в виде монотерапии, так и в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина и простааноидами. Риоцигуат зарегистрирован в РФ в 2015г для лечения ХТЭЛГ у взрослых.

В настоящее время ожидается завершение рандомизированного исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности риоцигуата у детей от 6 до 18 лет.

Простаиноиды

Простагландин (PGI₂) — мощный эндогенный медиатор вазодилатации легочного сосудистого русла. Воздействуя посредством циклического аденозинмонофосфата, агонисты простагландина вызывают расслабление гладкомышечных клеток, и как следствие — расширение легочных сосудов; подавляя пролиферацию гладкомышечных клеток,

снижают легочное сосудистое сопротивление, ингибируя агрегацию тромбоцитов, оказывают анти-тромботическое действие. У больных легочной гипертензией выработка эндотелиальными клетками простациклин-синтазы снижена. Падение концентрации стабильного простациклина в крови сопровождается выраженной вазоконстрикцией, пролиферацией гладкомышечных клеток легочных сосудов и протромботическими реакциями.

Синтетические аналоги эндогенного простациклина применяются с вазодилатирующей и антипролиферативной целью у больных легочной гипертензией с 80-х годов 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 введения (илопрост).

Эпопростенол — синтетический аналог эндогенного простациклина, впервые примененный в 1979 г для лечения детей с персистирующей легочной гипертензией. Предложенный к применению в 1980-х годах внутривенный эпопростенол, к середине 90-х годов стал золотым стандартом в лечении наиболее тяжелых больных ЛАГ, нереспондеров при остром тесте на вазореактивность и больных, не отвечающих на терапию антагонистами кальция. Разрешен к применению FDA и ЕМА для применения у взрослых больных с идиопатической и наследственной ЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани III и IV ФК. Применяют эпопростенол в виде непрерывной внутривенной инфузии. Учитывая технические сложности, терапия эпопростенолом возможна только в условиях медицинских центров, специализирующихся на лечении ЛГ. 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 ч 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. Применение препарата может вызвать побочные эффекты в виде покраснения лица, диареи, головной боли. Перерыв в регулярных инфу-

зиях опасен синдромом отмены, возникновением жизнеугрожающего легочного криза.

К сожалению препарат не зарегистрирован на территории РФ, для его назначения требуется процедура Врачебного консилиума.

Илопрост — химически стабильный аналог эндогенного простациклина с периодом полураспада 20-25 мин, используемый как внутривенно, так и ингаляционно. Эффективность и побочные эффекты подобны эпопростенолу, но, поскольку ингаляционный илопрост доставляет вазодилатор 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.

Ингаляционный илопрост назначается детям с ЛАГ и высоким риском, хотя и вне зарегистрированных показаний, преимущественно в рамках последовательной комбинированной двойной или тройной ЛАГ-специфической терапии в сочетании с антагонистами эндотелиновых рецепторов и/или ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа [3-5, 93]. Илопрост был впервые зарегистрирован для ингаляционной терапии взрослых пациентов с ЛАГ в США в 2004 г. Илопрост используется путем простого распыления с помощью небулайзера у детей младшего возраста и в виде специально подобранного аэрозоля у детей старшего возраста, подростков и взрослых. Ввиду короткого периода полувыведения илопроста ингаляции необходимо применять 6-9 раз за 12-18 ч (каждые 2-3 ч, ежедневно), что требует хорошего взаимодействия с пациентом и высокой приверженности пациента лечению. Рекомендованные дозы илопроста у детей: начальная однократная доза 2,5 мкг (1,25 мкг у детей младшей возрастной группы) с постепенным повышением до 5 мкг при хорошей переносимости ингаляционно. Продолжительность каждой ингаляции — 8-15 мин.

Основными эффектами ингаляционного илопроста являются расширение легочных сосудов и, вероятно, противовоспалительный и сдерживающий ремоделирование эффекты, которые обычно не сопровождаются существенным влиянием на системное артериальное давление. В начале терапии илопростом могут возникать головные боли, боль в челюсти и возможно развитие бронхоконстрикции, поэтому до начала терапии рекомендуется выполнить тесты для оценки функции легких.

Селексипаг

Селексипаг — пероральный высоко селективный агонист рецепторов простациклина с выраженными вазодилатирующими и антипролифератив-

Таблица 6

Рекомендации по специфической терапии ЛАГ [1-8, 52-96]

Рекомендации	Класс убедительности/уровень доказательности рекомендаций
До начала терапии ЛГ рекомендовано проведение катетеризации сердца для верификации диагноза ЛГ, определения ее гемодинамического типа (прекапиллярная, посткапиллярная) и степени тяжести.	I B
До начала ЛАГ-специфической терапии рекомендовано проведение стратификации риска, включающей комбинацию клинических, гемодинамических и функциональных характеристик больного.	IIa C
БКК рекомендованы детям старше 1 года с ЛАГ I-II ФК при положительном тесте на вазореактивность и сердечном индексе более 2,1 л/мин/м ² ; SaO ₂ венозной крови более 63%; давлении в правом предсердии менее 10 мм рт.ст.	IIa C
БКК не рекомендованы при отрицательном тесте на вазореактивность; пациентам, которым не проводился тест на вазореактивность; пациентам с правожелудочковой недостаточностью (ФК IV по ВОЗ) вне зависимости от ответа на вазореактивный тест; детям до 1 года.	IIa C
У детей с отрицательным тестом на вазореактивность, а также у пациентов с отсутствием или неустойчивым ответом на терапию БКК следует провести стратификацию риска для определения тактики ЛАГ специфической терапии.	IIa C
Назначение специфической терапии рекомендовано ребенку с верифицированной ЛАГ при соблюдении следующих условий: 1) отрицательный тест на вазореактивность, 2) отсутствие или неустойчивый ответ на терапию блокаторами кальциевых каналов, 3) наличие противопоказаний к назначению блокаторов кальциевых каналов.	I C
Стартовую специфическую терапию ЛАГ у детей с ФК I-II и низким риском рекомендовано начинать с монотерапии блокатором рецепторов эндотелина бозентаном или ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа силденафилом.	I B
При недостаточной эффективности терапии одним ЛАГ-специфическим препаратом у детей с ЛАГ ФК I-II и низким риском, а также у детей с впервые диагностированной ЛАГ II-III ФК, ранее не получавших ЛАГ-специфической терапии, рекомендовано как можно более раннее назначение комбинированной специфической терапии двумя пероральными препаратами — силденафилом и бозентаном.	IIa C
У детей с ЛАГ III-IV ФК и наличии факторов высокого риска рекомендовано как можно более раннее назначение комбинированной терапии тремя ЛАГ специфическими препаратами. Для этого используются в комбинации блокатор рецепторов эндотелина бозентан перорально, ингибитор фосфодиэстеразы-5 силденафил перорально и ингаляционный синтетический аналог эндогенного простагличина илопрост.	IIa C
При тяжелой (IV ФК) и/или быстро прогрессирующей ЛАГ рекомендовано безотлагательно начать терапию экзогенным аналогом простагличина (илопрост ингаляционно) с последующим быстрым подключением комбинированной терапии пероральными препаратами (бозентан и силденафил).	IIa C
Ингаляционный NO применяется преимущественно в условиях БИТ и эффективен у пациентов с острым легочным сосудистым кризом и/или резким обострением ЛГ на фоне существующего паренхиматозного заболевания легких и/или ПЛГН.	I B
Бозентан рекомендован детям с ЛАГ и низким риском как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Для детей с ЛАГ и высоким риском рекомендован только в составе двойной или тройной комбинированной терапии.	I B Для детей с синдромом Эйзенменгера I C Для детей без синдрома Эйзенменгера
Амбризентан может быть рекомендован детям старше 5 лет с ЛАГ и низким риском.	IIa C
Мацитентан рекомендован детям старше 12 лет с ЛАГ и низким риском как в качестве монотерапии. У пациентов с высоким риском только в составе комбинированной терапии.	IIb C
Силденафил рекомендован детям с ЛАГ и низким риском в качестве монотерапии. Для детей с ЛАГ и высоким риском рекомендован только в составе двойной или тройной комбинированной терапии.	I B
Силденафил рекомендован детям с бронхолегочной дисплазией, осложненной ЛГ при неэффективности кислородотерапии в течение 4 нед.	IIa B
Илопрост рекомендован детям с ЛАГ и высоким риском в составе комбинированной двойной или тройной ЛАГ-специфической терапии.	IIb C

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов, БИТ — блок интенсивной терапии, ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных.

ными свойствами. В пилотном клиническом рандомизированном исследовании с участием пациентов с ЛАГ, получавших стабильные дозы АРЭ и/или ингибитора ФДЭ-5, селексиаг способствовал снижению легочного сосудистого сопротивления после 17 нед. терапии, по сравнению с плацебо [94].

В последующем эффективность и безопасность показана в двойном, слепом, плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы (GRIPHON) с участием 1156 взрослых больных с ЛАГ, получавших препарат как в монотерапии, так и в комбинации с антагонистом эндотелиновых рецепторов и ингибитором

Таблица 7

Рекомендации по паллиативному хирургическому лечению ЛАГ [1-8, 97-106]

Детям с ЛГ III-IV ФК рекомендована консультация кардиохирурга для решения вопроса о возможности и целесообразности паллиативного хирургического лечения (атриосептостомия, анастомоз Поттса).	I	C
Атриосептостомия рекомендована детям старшей возрастной группы с супрасистемной ЛГ III-IV ФК, симптомами правожелудочковой недостаточности и/или повторяющимися синкопе при неэффективности проводимой ЛАГ-специфической терапии.	IIa	C
Легочно-аортальный анастомоз Поттса рекомендован детям младшей возрастной группы с супрасистемной ЛГ III-IV ФК, симптомами правожелудочковой недостаточности и/или повторяющимися синкопе при неэффективности проводимой ЛАГ-специфической терапии.	IIb	C
Легочно-аортальный анастомоз Поттса рекомендован детям с супрасистемной ЛГ III-IV ФК, симптомами правожелудочковой недостаточности и/или повторяющимися синкопе при неэффективности проводимой ЛАГ-специфической терапии и высоком техническом риске атриосептостомии.	IIb	C
Пациентам с быстро прогрессирующей ЛГ III-IV ФК, симптомами правожелудочковой недостаточности и/или повторяющимися синкопе при неэффективности проводимой ЛАГ-специфической терапии показана консультация кардиохирурга для решения вопроса о трансплантации легких.	I	C

фосфодиэстеразы 5 типа [95]. В этом масштабном, рандомизированном исследовании селексипаг показал снижение риска возникновения событий прогрессирования заболевания и смертности (конечная точка: смерть по любой причине или ухудшение, связанное с ЛАГ, наступившие до окончания периода терапии), по сравнению с плацебо на 40%. Явление из первичной конечной точки было отмечено у 397 пациентов — 41,6% из них были из группы плацебо и 27% — из группы селексипага. Значимых различий между двумя группами исследования по показателям смертности выявлено не было. За счет высокой селективности рецепторов простаглицлина селексипаг может оказывать влияние на все три звена патогенеза ЛАГ. В дозе от 200 до 1600 мг 2 раза/сут. Разрешен FDA с декабря 2015г, в Евросоюзе с 2016г, как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной медикаментозной терапии, направленной на три ключевых звена патогенеза ЛГ.

В небольшом исследовании детей и молодых людей (средний возраст $16,5 \pm 5,7$ лет) с иЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с ВПС, селексипаг показал хорошую переносимость и отсутствие ухудшений при переходе с внутривенного или ингаляционного трепростинила [96].

В скором времени ожидаются результаты рандомизированного исследования с применением селексипага у детей с ЛАГ.

Суммарно рекомендации по специфической терапии легочной артериальной гипертензии представлены в таблице 6.

Паллиативное хирургическое лечение

Детям с ЛГ III-IV ФК рекомендована консультация кардиохирурга для решения вопроса о возможности и целесообразности паллиативного хирургического лечения (атриосептостомия, анастомоз Поттса) (таблица 7) [1-8, 97].

Для предотвращения появления признаков выраженной правожелудочковой недостаточности у пациентов с тяжелой и рефрактерной ЛАГ может

быть сформирован шунт со сбросом справа налево с целью снижения давления в правых отделах сердца, увеличения и поддержания сердечного выброса. При таких вмешательствах наблюдается гемодинамическая ситуация, сходная с патофизиологической ситуацией пациентов с синдромом Эйзенменгера, у которых систолическая функция правого желудочка сохраняется на адекватном уровне в течение более длительного времени, и у которых поэтому отмечается более длительная выживаемость, чем у пациентов с иЛАГ без такого уменьшающего давление шунта [97-100].

Атриосептостомия — наиболее часто выполняемое вмешательство, которое используется для паллиативной терапии у пациентов с прогрессирующей ЛГ и правожелудочковой недостаточностью [97-106]. Вопрос о выполнении процедуры можно рассматривать у пациентов с III и IV ФК и рецидивирующими обморочными состояниями, при неэффективности комбинированной медикаментозной терапии, а также в качестве паллиативного вмешательства как переходного этапа к трансплантации, повышающего шансы на выживаемость в период ожидания донорского органа (таблица 7) [97-106]. Операция способствует уменьшению симптомов и улучшению качества жизни у детей с ЛАГ.

С учетом факторов риска определены следующие противопоказания для выполнения атриосептостомии:

- 1) среднее давление в правом предсердии >20 мм рт.ст.;
- 2) насыщение артериальной крови кислородом в покое $<90\%$;
- 3) тяжелая правожелудочковая недостаточность;
- 4) пациенты с возможным скорым летальным исходом.

Наложение анастомоза Поттса при супрасистемной ЛГ считается более предпочтительным вмешательством по сравнению с атриосептостомией, поскольку обеспечивает высокое насыщение крови

кислородом в коронарных артериях и сосудах ЦНС и вызывает недостаточное насыщение крови кислородом только в сосудах нижней части тела [105–106]. Эта хирургическая процедура заключается в формировании сообщения между левой легочной артерией и нисходящей частью аорты, которое обеспечивает сброс крови справа налево, аналогично ситуации у пациентов с синдромом Эйзенменгера, обусловленным наличием открытого артериального протока.

Возможность процедуры можно рассматривать у пациентов с супрасистемной ЛГ, рефрактерной к любой медикаментозной терапии, включая комбинированную терапию, с IV ФК по ВОЗ.

Паллиативные хирургические операции рассматриваются не в качестве “терапии отчаяния” или “моста к трансплантации”, а в качестве самостоятельного метода, показавшего свою эффективность в лечении ЛГ и проводимого на территории Российской Федерации для детского контингента больных (таблица 7).

Денервация легочной артерии

Обоснованием для процедуры денервации легочной артерии служит то, что барорецепторы и симпатические нервные волокна расположены в области или вблизи бифуркации ствола легочной артерии. В двух небольших пилотных исследованиях были продемонстрированы некоторые благоприятные эффекты процедуры денервации в отношении толерантности к физической нагрузке и симптоматики у взрослых пациентов с ЛАГ в течение 3 и 12 мес. наблюдения [107, 108]. Данные

по эффективности процедуры денервации легочной артерии у детей с ЛАГ отсутствуют.

Трансплантация легких

Пациентам с быстро прогрессирующей ЛГ III–IV ФК, симптомами правожелудочковой недостаточности и/или повторяющимися синкопе при неэффективности, проводимой ЛАГ-специфической терапии показана консультация кардиохирурга для решения вопроса о трансплантации легких [1–8].

Заключение

ЛГ у детей — гетерогенная группа заболеваний, имеющая этиологические, эпидемиологические, гемодинамические, клинические особенности, что изначально приводило к худшей выживаемости больных детской популяции до эпохи специфической терапии. Революционные изменения, произошедшие в нашем понимании фундаментальных молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза ЛАГ, привели к появлению нескольких групп препаратов для целевой специфической терапии ЛАГ, три из которых уже применяются в ежедневной педиатрической практике. Разработка новой стратегии терапии больных с ЛГ способствовала улучшению клинического и функционального состояния, увеличению выживаемости больных этой группы, однако ЛГ остается хроническим, неизлечимым заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Настоящая статья является результатом консенсуса экспертов и представляет современные алгоритмы и стратегию терапии детей с ЛГ.

Литература

1. Bockeria LA, Gorbachev SV, Shkol'nikova MA. Pulmonary hypertension in children. Moscow, 2013. 416 p. (In Russ.) Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Школьникова М.А. Легочная гипертензия у детей. Москва, 2013. 416 с.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery J, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal 2016; 37:67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
3. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Paediatric pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62(25 Suppl): D117–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.028
4. Abman S, Hansmann G, Archer S, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation 2015;132:2037–99.
5. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khalik H, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart 2016; 102: ii86–ii100. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-309132
6. Lammers AE, Apitz C, Zartner P, et al. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. Heart 2016; 102: ii1–13. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307792
7. Bockeria LA, Gorbachev SV, Schmalz AA, et al. Pediatric hypertensive vascular disease associated with congenital heart defects. Clinical guidelines. M.: A.N. Bakulev center. 2015. (In Russ.) Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. и др. Педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. Клинические рекомендации. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева. 2015.
8. Gorbachevsky SV, Shmalts AA. Hypertension vascular lung disease associated with congenital heart disease. In the book.: Pediatric cardiac surgery. Manual for doctors. M., 2016: 833–50. (In Russ.) Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. В кн.: Детская кардиохирургия. Руководство для врачей. М., 2016: 833–50.
9. Schmalz AA, Belkin MV, Gorbachev SV. Specific pulmonary vasodilators after the surgery, Fontaine. Children's diseases of the heart and blood vessels. 2017; 14 (1): 16–25. (In Russ.) Шмальц А.А., Белкина М.В., Горбачевский С.В. Специфические легочные вазодилаторы после операции Фонтана. Детские болезни сердца и сосудов. 2017; 14 (1): 16–25. DOI: 10.24022/1810-0686-2017-14-1-16-24
10. Humbert M, Morrell N, Archer S, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43:13S–24S.
11. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. J Clin Invest. 2008;118(7):2372–9.
12. Zijlstra W, Douwes J, Rosenzweig E, et al. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. J Am Coll Cardiol. 2014;63(20):2159–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.575
13. D'Alonzo G, Barst R, Ayres S, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115:343–9.
14. Haworth S, Hislop A. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: The UK pulmonary hypertension service for children 2001–2006. Heart. 2009;95(4):312–7.
15. Barst R, McGoon M, Elliott C, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. Circulation. 2012;125(1):113–22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026591
16. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016 May;102 Suppl 2:ii49–56. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308591.
17. Stewart D, Cogan J, Kramer M, et al. Is pulmonary arterial hypertension in neurofibromatosis type 1 secondary to a plexogenic arteriopathy? Chest. 2007;132:798–808.

18. Lo S, Liu J, Chen F, et al. Pulmonary vascular disease in Gaucher disease: clinical spectrum, determinants of phenotype and long-term outcomes of therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:643–50. DOI: 10.1007/s10545-011-9313-9.
19. Alghamdi M, Steinrath M, Panagiotopoulos C, et al. Primary pulmonary arterial hypertension and autoimmune polyendocrine syndrome in a pediatric patient. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:872–4. DOI: 10.1007/s00246-010-9704-y.
20. Peacock A, Murphy N, McMurray J, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2007;30:104–9.
21. Moledina S, Hislop A, Foster H, et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: A national cohort study. *Heart* 2010;96:1401–6.
22. Soubrier F, Chung W, Machado R, et al. Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24; 62 (25 Suppl):D13–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.035.
23. Roberts K, McElroy J, Wong W, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J*. 2004;24:371–4.
24. Sztymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1377–83.
25. Runo J, Vnencak-Jones C, Prince M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:889–94.
26. Ji R, Meng J, et al. Functional changes in pulmonary arterial endothelial cells associated with BMPR2 mutations. *PLoS One*. 2014;9(9):e106703. DOI: 10.1371/journal.pone.0106703
27. Klinger J. The nitric oxide/cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28(1):143–67.
28. Sitbon O, Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 126, 321–7. DOI: 10.1183/09059180.00004812
29. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227–37.
30. Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34–D41.
31. Cerro M, Abman S, Diaz G, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011;1:286–98.
32. Lammers A, Adatia I, Cerro MJ, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011;1:280–5.
33. Humbert M, Sitbon O, Chataout A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023–30.
34. Peacock A, Murphy N, McMurray J, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(1):104–9.
35. van Loon R, Roofthoof M, Hillege H, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011;124(16):1755–64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969584
36. Van Loon R, Roofthoof M, van Osch-Gevers M, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr*. 2009;155:176–82.
37. Barst R, Ertel S, Beghetti M, Ivy D. Pulmonary arterial hypertension: A comparison between children and adults. *Eur Respir J*. 2011;37(3):665–77. DOI: 10.1183/09031936.00056110.
38. Berger R, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: A registry study. *Lancet*. 2012;379(9815):537–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61621-8.
39. Fraisse A, Jais X, Schleich J, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(2):66–74.
40. Van Albada M, Looft F, Fokkema R, et al. Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Res*. 2008;63(3):321–7.
41. Berger R, Bonnet D. Treatment options for paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2010;19(118):321–30.
42. Kleinman ME, de Caen AR, Chameides L, et al. Pediatric Basic and Advanced Life Support Chapter Collaborators. Pediatric basic and advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with treatment recommendations. *Pediatrics*. 2010;126:e1261–e1318.
43. Maslach-Hubbard A, Bratton S. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: History, development and current status. *World J Crit Care Med* 2013; 2(4): 29–39. DOI: 10.5492/wjccm.v2.i4.29
44. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1682–7.
45. Maron BA, Waxman AB, Opatowsky AR, et al. Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the [ARIES] study 1 and 2 trials). *Am J Cardiol*. 2013; 112: 720–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.04.051.
46. Calvier L, Legchenko E, et al. Galectin-3 and aldosterone as potential tandem biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2016; 102: 390–6. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308365.
47. Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):652–60.
48. Perros F, Rancoux B, Izicki M, et al. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(7):668–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.050
49. Farha S, Saygin D, Park M, et al. Pulmonary arterial hypertension treatment with carvedilol for heart failure: a randomized controlled trial. *JCI Insight*. 2017;2(16):e95240. DOI: 10.1172/jci.insight.95240.
50. Rich S, Seidltz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998; 114: 787–792
51. Sandoval J, Santos LE, Córdova J, et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? *Congenit Heart Dis*. 2012; 7: 268–76.
52. Barst R, Maislin G, Fishman A. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999;99(9):1197–208.
53. Douwes J, van Loon RL, Hoendermis ES, et al. Acute pulmonary vasodilator response in paediatric and adult pulmonary arterial hypertension: Occurrence and prognostic value when comparing three response criteria. *Eur Heart J*. 2011;32(24):3137–46.
54. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105–11.
55. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102:ii23–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307340.
56. Hislop A, Moledina S, Foster H, et al. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*. 2011;38(1):70–7.
57. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, et al. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelvemonth clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation*. 2005;111:3274–80.
58. Kahveci H, Yilmaz O, Avsar U, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2004;24(6):1007–10.
59. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol*. 2012;155(3):378–82.
60. Porhownik N, Al-Sharif H, Bshouty Z. Addition of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension with inadequate response to bosentan monotherapy. *Can Respir J*. 2008;15(8):427–30.
61. Mathai S, Garg R, Fisher M, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29(3):469–75.
62. Douwes J, Roofthoof M, Van Loon RL, et al. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. *Heart*. 2014;100(3):224–30. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304895.
63. Sitbon O, Beghetti M, Petit J, et al. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects. *Eur J Clin Invest*. 2006;36 (suppl 3):25–31.
64. van Loon R, Hoendermis E, Duffels M, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J*. 2007;154:776–82.
65. Gorbachevsky SV, Belkin VM, Schmaltz AA, Albasov RA. The Use of Bosentan in patients with a complicated course of hemodynamic correction of a functionally single ventricle and pulmonary hypertension the original. *Bulletin of the A. N. Bakulev center. Russian Academy of medical Sciences of cardiovascular disease*. 2015; 16 (S3): 14. (In Russ.) Горбачевский С. В., Белкина М. В., Шмальц А. А. Айбазов Р. А. Применение Бозентана у больных с осложненным течением гемодинамической коррекции функционально единственного желудочка и исходной легочной гипертензией. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания*. 2015; 16 (S3): 14.
66. Barst R, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73(4):372–82.
67. Rosenzweig E, Ivy D, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):697–704.
68. Beghetti M, Hoepfer M, Kiely D, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2–11 years old with pulmonary arterial hypertension: Results From The European Postmarketing Surveillance Program. *Pediatr Res*. 2008;64(2):200–4.
69. Ivy D, Rosenzweig E, Lemarie J, et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol*. 2010;106(9):1332–8.
70. Taguchi M, Ichida F, Hirono K, et al. Pharmacokinetics of bosentan in routinely treated Japanese pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26:280–7.
71. Beghetti M, Haworth S, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: The FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(6):948–55.

72. Berger RM, Haworth SG, Bonnet D, et al. FUTURE-2: results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the paediatric FormUlation of bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2016; 202: 52–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.080.
73. Berger R, Gehin M, Beghetti M, et al. A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2017;83(8):1734–44. DOI: 10.1111/bcp.13267
74. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117:3010–9.
75. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011; 107:1381–5.
76. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, et al. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol.* 2012;48:27–34.
77. Souza RO, Pulido T, Channick R, et al. Long-Term Survival and Safety with Macitentan in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the SERAPHIN Study and Its Open-Label Extension. *Pharmacological treatment of pulmonary hypertension* 2017; May 1: A2294.
78. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics.* 2000; 105(pt 1):14–20.
79. Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol.* 2012;39:149–64.
80. Konduri GG, Vohr B, Robertson C, et al. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. *JPediatr.* 2007; 150:235–40.
81. Krishnan U, Krishnan S, Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with newer oral therapies. *Pediatr Cardiol* 2008;29:1082–6.
82. Mourani P, Sontag M, Ivy D, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2009;154:379–84.
83. Xia Y, Yan W, Chen H. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of high altitude heart disease associated with severe pulmonary arterial hypertension in children: a preliminary evaluation. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(7):745–8.
84. Vargas-Origel A, Gomez-Rodriguez G, Aldana-Valenzuela C, et al. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol.* 2010;27(3):225–30.
85. Baquero H, Soliz A, Neira F, et al. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics.* 2006;117(4):1077–83.
86. El Midany A, Mostafa E, Azab S, Hassan GA. Perioperative sildenafil therapy for pulmonary hypertension in infants undergoing congenital cardiac defect closure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(6):963–8.
87. Michelakis E, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2003;108(17):2066–9.
88. Barst R, Ivy D, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2012;125(2):324–34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016667.
89. Barst R, Beghetti M, Pulido T, Layton G. STARTS-2. Long-Term Survival With Oral Sildenafil Monotherapy in Treatment-Naïve Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2014;129:1914–23.
90. Ghofrani H, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 330–40.
91. Galie N, Muller K, Scalise AV, et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1314–22.
92. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart* 2015;101:1792–9.
93. Ivy D, Doran A, Smith K, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:161–16.
94. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 874–80.
95. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2522–33.
96. Gallotti R, Drogalis-Kim DE, Satou G, et al. Single-Center Experience Using Selexipag in a Pediatric Population. *Pediatr Cardiol* (2017). DOI: 10.1007/s00246-017-1677-7.
97. Micheletti A, Hislop A, Lammers A, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart.* 2006;92(7):969–72.
98. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: S67–77.
99. Gorbachevskiy S, Shmalts A, Zaets S. Potts Shunt in Patients with Suprasystemic Pulmonary Arterial Hypertension: Does the Size Matter? *Anatomy & Physiology* 2017;7(2): e140.
100. Chiu JS, Zuckerman WA, Turner ME, et al. Balloon atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension: effect on survival and associated outcomes. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34: 376–80.
101. Blanc J, Vouhe P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2004;350(6):623.
102. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2015; 47: e105–10.
103. Boudjemline Y, Patel M, Malekzadeh-Milani S, et al. Patent ductus arteriosus stenting (transcatheter Potts shunt) for palliation of suprasystemic pulmonary arterial hypertension: a case series. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2013; 6: e18–20.
104. Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA, et al. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2013; 32: 381–7.
105. Gorbachevsky SV, Shmalts AA, Belkina MV, et al. Potts Anastomosis in children with pulmonary hypertension: 7 operations in one clinic and a review of world experience. *Children's diseases of the heart and blood vessels.* 2016; 13. 4: 189–98. (In Russ.) Горбачевский С. В., Шмальц А. А., Белкина М. В., и др. Анастомоз Поттса у детей с легочной гипертензией: 7 операций в одной клинике и обзор мирового опыта. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2016; 13. 4: 189–98.
106. Shmalts AA, Nishonov NA. Atrioseptostomy in patients with pulmonary hypertension. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2015; 5: 18–25. (In Russ.) Шмальц А. А., Нионов Н. А. Атриосептостомия у больных с легочной гипертензией. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015; 5: 18–25.
107. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 1092–100.
108. Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the pulmonary artery denervation-1 study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2015; 8: e002837.