



Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО  
Кафедра биологической химии с курсом медицинской,  
фармацевтической и токсикологической химии

**ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ  
С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА  
(мониторинг состояния малого круга кровообращения)**

Методические рекомендации

Красноярск  
2018

УДК 616.131-008.331-06:616.12-007-053.1(07)

ББК 57.33+54.10

Д48

Составители: Н. Г. Вольф; Л. Н. Анциферова, д-р мед. наук, проф. А. Б. Салмина;  
д-р мед. наук О. А. Ярусова; д-р мед. наук, проф. Е. Ю. Емельянчик

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. Л. С. Эверт;  
д-р мед. наук, проф. Е. И. Прахин

**Диспансерное наблюдение детей с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца (мониторинг состояния малого круга кровообращения) : метод. рекомендации / сост. Н. Г. Вольф, Л. Н. Анциферова, А. Б. Салмина [и др.]. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2018. – 29 с.**

В рекомендациях представлен метод мониторинга состояния малого круга кровообращения и правых отделов сердца с помощью определения показателей эндотелиальной дисфункции и ультразвуковых параметров, в рамках диспансерного наблюдения детей. Издание соответствует требованиям ФГОС ВО по специальности 31.08.19 Педиатрия. Методические рекомендации предназначены для детских кардиологов.

Утверждено к печати ЦКМС КрасГМУ (протокол № 6 от 25.06.2018 г.)

УДК 616.131-008.331-06:616.12-007-053.1(07)

ББК 57.33+54.10

© ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений .....	4
Введение.....	5
Первичная диагностика легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с ВПС, у детей .....	6
Современная классификация легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца.....	8
Алгоритм диспансерного наблюдения детей с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с ВПС .....	11
Выбор терапевтической тактики в зависимости от функционального класса ЛАГ-ВПС .....	16
Тестовые задания.....	20
Клинические примеры .....	23
Список литературы .....	28

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКГ – ангиокардиография

ВПС – врожденные пороки сердца

ИМДЛА – инвазивный мониторинг давления в легочной артерии

ЛАГ-ВПС – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с ВПС

ЛГ – легочная гипертензия

МНО – международное нормализованное отношение

Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы

ФИП ПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка

ФК – функциональный класс

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

PSV – пиковая систолическая скорость кровотока

TAPSE – tricuspid annular systolic excursion

## ВВЕДЕНИЕ

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца – сложное прогрессирующее заболевание сердца, сосудов и легких, которое значительно ухудшает качество жизни больных и снижает продолжительность жизни. Данная проблема является междисциплинарной, объединяет работу педиатров, детских кардиологов и кардиохирургов по наблюдению детей с ЛАГ-ВПС [2].

Основой ремоделирования сосудистой стенки при ВПС является нарушение функций эндотелия вследствие гиперволемии малого круга кровообращения и/или артериальной гипоксемии. Данные механизмы определяют прогрессирование поражения русла малого круга и развитие декомпенсации заболевания – легочных кризов [10]. Поэтому важнейшей задачей диспансерного наблюдения детей с данной патологией является раннее определение признаков ухудшения функционального состояния эндотелия, развития правожелудочковой недостаточности и легочных кризов как декомпенсации поражения малого круга. Это необходимо для коррекции лечения, замедления или даже обратного развития прогрессирования заболевания, предотвращения декомпенсации [1]. Оценка клинических симптомов зачастую субъективна, особенно на амбулаторном этапе наблюдения, поэтому для успешной профилактики неблагоприятных исходов ЛАГ-ВПС необходимо использование объективных показателей прогрессирования поражения сосудистой стенки и правых отделов сердца, которые предшествуют очевидному клиническому ухудшению [1,2].

Данные методические рекомендации представляют модифицированный способ диспансерного наблюдения детей с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца, включающий мониторинг показателей, характеризующих повреждение, межклеточное взаимодействие и репарацию эндотелиоцитов, а также контроль наиболее информативных сонографических параметров правожелудочковой недостаточности.

## ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВПС, У ДЕТЕЙ

Врожденные пороки сердца, которые сопровождаются артериовенозным шунтированием и/или гипоксией и артериальной гипоксемией, вызывают функциональные и структурные изменения сосудистой стенки в русле малого круга кровообращения. Своевременная диагностика ЛАГ-ВПС является залогом эффективного лечения детей. Первичная диагностика ЛАГ, по данным НЦССХ им. А.Н. Бакулева [3] включает несколько этапов (табл.1).

Таблица 1.

Алгоритм первичной диагностики педиатрической гипертензионной сосудистой болезни легких, ассоциированной с ВПС

Клиника ЛАГ-ВПС	Клиническое обследование, ЭКГ, рентгенография, пульсоксиметрия, ЭхоКГ	
Направление в кардиохирургический стационар	ВПС подтвержден	
КТ или МРТ легких, биохимические маркеры ЛГ, гемостаз, функция эндотелия, АКГ	ЛАГ-ВПС подтвержден методом ЭхоКГ 	
	Возраст до 6 мес.	Возраст старше 6 мес
Катетеризация сердца не показана	ЛГ <70% по ЭхоКГ	ЛГ >70% по ЭхоКГ
Катетеризация сердца. Расчет гемодинамики по Фику		
ЛГ <70% по данным катетеризации = ИМДЛА не показан	ЛГ >70% по данным катетеризации = ИМДЛА показан	

ИМДЛА – инвазивный мониторинг давления в легочной артерии

Этап клинического обследования предполагает консультацию детского кардиолога с обязательным проведением теста 6 минутной ходьбы для оценки толерантности к физической нагрузке по клиническому состоянию ребенка, степени одышки по шкале Борга и по определяемой транскутанно сатурации O<sub>2</sub>.

Катетеризация сердца (ангиокардиография) проводится с целью визуализации структур сердца, прямой оценки давления в полостях и крупных сосудах сердца, выявления трудно визуализируемых с помощью ультразвука пороков развития сердца (аорто-легочные, легочно-коронарные, артериовенозные коронарные фистулы). В ходе проведения данного исследования выполняется острый тест на вазореактивность с помощью введения вазодилататора и оценки степени снижения артериального давления в легочной артерии. Острый тест на вазореактивность у пациентов без значимого системно–легочного шунта крови ( $Q_p/Q_s=1$ ) считается положительным, если в ответ на введение вазодилататоров среднее давление в легочной артерии и соотношение индексов легочного и системного сосудистого сопротивления снижаются более чем на 20% при отсутствии снижения сердечного выброса [7, 3].

Острый тест на вазореактивность у пациентов с ВПС и системно–легочным шунтом крови ( $Q_p/Q_s > 1,5:1$ ) также считается положительным, если в ответ на введение вазодилататоров достигается разница по систолическому, диастолическому и среднему давлению в легочной и системной артериях более 10 мм рт. ст. [3, 7, 11].

## **СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

Рассматривая проблему легочной артериальной гипертензии в целом, Всемирная организация здравоохранения предложила функциональную классификацию ЛАГ, не отличающуюся от таковой у взрослых. Она близка к классификации хронической сердечной недостаточности и опирается на три основных критерия – переносимость физической нагрузки, наличия болей в области сердца и синкопальных состояний [2].

### **Функциональная классификация легочной гипертензии (ВОЗ)**

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

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

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

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

В детской кардиологической практике рекомендовано применение для определения ЛАГ, ассоциированной с ВПС, термин «педиатрическая гипертензивная сосудистая болезнь легких». Данный термин пока не вошел в практику, но представленная классификация обладает целым рядом преимуществ. Педиатрическая функциональная классификация ЛАГ была создана специально для категории больных с врожденными аномалиями сердца и крупных сосудов экспертами по детской кардиологии и кардиохирургии [4].

Преимуществами данной классификации является возрастной подход в оценке состояния детей, включая возможности физической активности, физического развития и посещения детского коллектива.

Таблица 2.

Педиатрическая функциональная классификация легочной гипертензии  
(Panama, 2011)

ФК	0-6 мес.	6 мес.-1 год	1-2 года	2-5 лет	5-16 лет
I	Бессимптомный, растущий по собственным центилям, развивающийся нормально, без ограничения физической активности				
	Прибавки в массе адекватные, сидит с поддержкой	Подвижный, сидит, хватает, начинает стоять, ползает, играет	Стоит, начинает ходить/ходит, поднимается по ступенькам	Регулярно посещают детские учреждения и школу, играют в спортивные игры с одноклассниками	
II	Незначительное ограничение физической активности, излишне диспноэ и утомление. Отставание от основных этапов физического развития / замедленное физическое развитие. Комфортно в покое. Продолжает расти в соответствии с собственными центилями				
				Посещаемость детских садов/школ - 75%. Нет боли в груди	
IIIa	Заметное ограничение физической активности, чрезмерная усталость. Регресс изученных физических навыков. Комфортно в покое. Меньшая, чем обычная, деятельность вызывает чрезмерные усталость или синкопе и/или пресинкопе (или боль в груди)				
	Тихий, часто засыпает. Рост скомпрометирован. Плохой аппетит. Требуется постоянного медицинского внимания и специализированной помощи			Детский сад/школа < 50% нормальной посещаемости	
		Нерешительный и робкий. Перестает ползать	Неохотно играет	Не поднимается по лестнице, не играет с друзьями	Не занимается спортом

ФК	0-6 мес.	6 мес.-1 год	1-2 года	2-5 лет	5-16 лет
Шь	Рост серьезно нарушен. Плохой аппетит. Необходимо дополнительное питание. Меньшая, чем обычная, деятельность вызывает несвоевременные усталость или синкопе (или боль в груди). Плюс особенности класса Ша				
					Не в состоянии посещать детский сад / школу, но мобильный дома. Кресло-коляска необходима вне дома
IV	Неспособность к любой физической активности без чрезмерной одышки, усталости или обморока (или боли в груди), не взаимодействует с семьей. Обмороки и/или правожелудочковая сердечная недостаточность. Плюс особенности класса III				
					Не в состоянии посещать детский сад / школу, но мобильный дома. Кресло-коляска необходима вне дома

Модифицировано от Lammers et al.

Классификация имеет высокую корреляцию с тяжестью состояния, продолжительностью жизни и риском смерти, и поэтому признана ориентиром в определении функционального класса заболевания, а также в назначении и расширении терапии больных [6,7].

Однако для эффективного менеджмента больных с ЛАГ-ВПС помимо детальной классификации заболевания требуется современная стратегия наблюдения, обеспечивающая детскому кардиологу возможность отслеживать доклинические симптомы прогрессирования и проводить коррекцию лечения детей, с целью торможения ремоделирования сосудов легких и предупреждения развития декомпенсации (легочных кризов).

## АЛГОРИТМ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВПС

Наблюдение детей с ЛАГ-ВПС (педиатрической гипертензионной сосудистой болезнью) осуществляется группой специалистов: участковым педиатром – с частотой не реже одного раза в месяц или по обращаемости в случае развития интеркуррентных заболеваний, детским кардиологом – не реже одного раза в 3 месяца для этапной оценки состояния по результатам теста 6-минутной ходьбы, транскутанной сатурации кислорода, уровня системного и легочного АД, каждые 3-6 месяцев – состояния правых отделов сердца и малого круга кровообращения по данным эхокардиографии.

Для реализации этой цели необходимо использование специального протокола исследования, который, помимо традиционных показателей, включает перечень характеристик правых отделов сердца [2, 7].

Анализ данных параметров проведен с позиций функционального класса болезни. Результаты, отражающие развитие правожелудочковой недостаточности на фоне клинически значимой легочной гипертензии у детей с ВПС представлены в таблице 3. В исследование были включены дети с II, IIIА, IIIБ-IV функциональными классами. Были исключены больные с венозной артериальной гипертензией (субаортальным стенозом и коарктацией аорты). Показатели пациентов сравнивались с предыдущей группой, у детей II ФК – с показателями контрольной группы. Среднее давление в легочной артерии является основным диагностическим критерием.

Таблица 3.

Состояние малого круга кровообращения и правых отделов сердца у детей  
с ЛАГ-ВПС

Показатель	II ФК ЛАГ n=23 (1 группа)	IIIа ФК ЛАГ n=13 (2 группа)	IV ФК ЛАГ n=14 (3 группа)	Контроль n=20 (4 группа)	p 1- 2	p 2- 3
	1	2	3	4		
СДЛА, мм рт. ст. (ЭХОКГ)	32 [29,5; 35] (p1-4=0,01)	71 [57,5; 83,75]	93,5 [58; 98,5]	20 [17,25; 22]	0,00 1	0,00 1

Показатель	II ФК ЛАГ n=23 (1 группа)	IIIа ФК ЛАГ n=13 (2 группа)	IV ФК ЛАГ n=14 (3 группа)	Контроль n=20 (4 группа)	p 1- 2	p 2- 3
	1	2	3	4		
ПП, мм/м2	19,63 [16,15;23,08] (p1-4=0,61)	23,65 [19,49;32,14]	25,64 [21,78;35,7]	18,15 [13,4; 20,2]	0,00 1	0,13
ПЖ мм/м2 (М-режим)	12,8 [10,6;17,78] (p1-4=0,004)	20,95 [17,92;26,22]	19,04 [16,7;30,9]	9,51 [8,45;11,85]	0,03	0,05
Диаметр ствола ЛА мм/м2	15,3 [12,3;20,3] (p1-4= 0,39)	23,5 [18,74;25,76]	26,73 [21,79;37,7]	16,35 [14,55;19,4]	0,00 1	0,01
Е/А	1,32 [1,2;1,64] (p 1-4= 0,03)	1,27 [1,08;1,52]	1,9 [1,75;2,1]	1,78 [1,67;1,84]	0,00 1	0,00 1
ТПСПЖ, мм/м2	4,6 [3,1;6,36] (p 1-4= 0,39)	7,49 [5,9;10,7]	10,89 [8,19;14,1]	5,51 [4,63;6,58]	0,01	0,3
ТМЖПД, мм/м2	6,0 [4,95;7,93] (p 1-4= 0,45)	7,3 [5,9;9,4]	11,48 [8,6;13,89]	5,93 [5,1;7,45]	0,06	0,00
ФИП ПЖ, %	60 [56,9;62,6] (p 1-4 = 0,05)	53,5 [49,8;55,87]	54,68 [45;57]	63,3 [60;65]	0,01	0,4
ТАPSE, мм	20 [18;21,5] (p 1-4= 0,6)	16 [12,75;18]	14,5 [12,25;17,6]	21 [16,5;24]	0,02	0,06

Проведенное исследование правых отделов сердца у детей с ЛАГ-ВПС в зависимости от функционального класса показало, что наибольшее диагностическое значение (характеризуются более ранние сдвигами) имеют: размер правого желудочка, а также функциональные показатели правого желудочка – соотношение раннего и позднего транстрикуспидальных потоков, характеризующее увеличение жесткости стенок камеры (диастолическую дисфункцию), и степень фракционного изменения площади правого желудочка (ФИП ПЖ), которое отражает нарушение сократительной способности миокарда.

Начиная от уровня параметров второй группы у детей отмечается прогрессивное расширение правых камер сердца и ствола легочной артерии, а также сократительной функции миокарда (ТАPSE).

Тем не менее, диагностические возможности динамики ультразвуковых показателей состояния сердца у детей с ЛАГ-ВПС ограничены констатацией факта прогрессирования или возможного регресса гемодинамических изменений в малом круге кровообращения (который мы документировали у детей с ПФК и части больных с ША ФК). Однако, определения первых сдвигов гемодинамики не достаточно для своевременной коррекции терапии, поскольку данные изменения ненадолго опережают, чаще практически сопровождают развитие клинического ухудшения заболевания.

Это определяет необходимость оценки диагностического значения более ранних маркеров развития/прогрессирования легочной гипертензии. Ключевыми факторами изменения сосудистой стенки являются показатели эндотелиальной дисфункции [4].

Были изучены показатели начального этапа апоптоза – блеббинга («пузырения») биомембран лимфоцитов периферической крови, после разрушения которых образуются микрочастицы, повреждающие эндотелий с развитием местного воспаления и нарушением атромбогенной и других функций; количество растворимых молекул адгезии тромбоцитов к эндотелию (sPECAM-1), характеризующий степень повреждения эндотелия с риском тромбоза мелких ветвей легочного русла и облитерации сосудов микроциркуляции; уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), отображающего репаративные свойства эндотелия, синтез которого стимулируют повреждающие факторы – гипоксия при пороках с артериальной гипоксемией или гиперволемиа малого круга, или сочетание обоих этих факторов.

Определение диагностической значимости показателей функционального состояния эндотелия установило приемлемую диагностическую эффективность комплекса параметров для мониторинга состояния больных с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с ВПС (табл. 4).

Таблица 4.

Диагностическое значение показателей дисфункции эндотелия  
при развитии ЛАГ-ВПС

Показатель	I ФК Me [25;75]	II ФК Me [25;75]	Se	Sp	PPV	NPV
Терминальный блеббинг лимфоцитов (%)	8 [7; 12,5]	14 [10; 23,5]	82,6	67	86,4	60
sPECAM-1	79,2 [65,1; 98,2]	101,2 [89,4; 113,5]	75	84,3	73	82
СЭФР	56,4 [37,8; 96]	114,5 [89,9; 254,6]	73,3	84,2	78,5	80
	II ФК Me[25;75]	IIIА ФК Me[25;75]	Se	Sp	PPV	NPV
Терминальный блеббинг лимфоцитов (%)	14 [10; 23,5]	44 [42,5; 54]	78,6	82,6	73,3	86,4
sPECAM-1	101,2 [89,4; 113,5]	102,1 [95,8; 149,2]	84,6	73,9	64,7	89,5
СЭФР	114,5 [89,9; 254,6]	968 [640; 1000]	73	91	90	88
	IIIА ФК Me [25; 75]	IIIБ-IV ФК Me [25; 75]	Se	Sp	PPV	NPV
Терминальный блеббинг лимфоцитов (%)	44 [42,5; 54]	50 [45,25; 58,5]	78,5	69,2	73,3	75
sPECAM-1	102,1 [95,8; 149,2]	102,1 [95,8; 149,2]	83	71,4	77	83
СЭФР	968 [640; 1000]	668,8 [588,5; 929]	77	83	83	78,8

Проведенный анализ диагностической значимости рассматриваемых показателей для оценки прогрессирования заболевания установил приемлемую чувствительность, которая составила от 73 до 84,6%, и

специфичность – от 69,2 до 91%. То есть, комплекс данных параметров может использоваться для мониторинга состояния больных и определения доклинических изменений состояния сосудов малого круга вследствие легочной артериальной гипертензии на фоне ВПС.

С учетом полученных данных, целесообразной является данная схема диспансерного наблюдения детей с ЛАГ-ВПС (рис. 1).

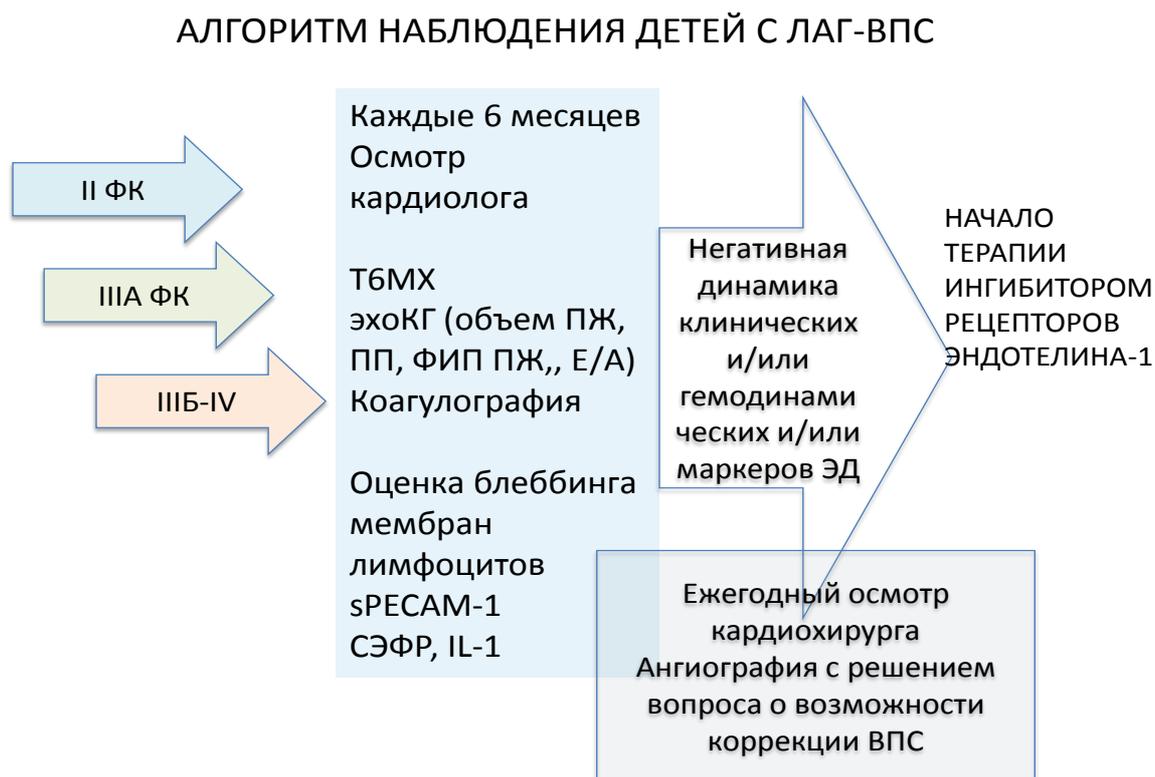


Рисунок 1. Алгоритм диспансерного наблюдения детей с ЛАГ-ВПС (педиатрической гипертензионной болезнью легких).

Представленный алгоритм внес уточнение в спектр показателей мониторинга в виде конкретных ультразвуковых параметров правого желудочка, характеризующих прогрессирование поражения малого круга, а также активности блеббинга мононуклеаров периферической крови, уровней sPESAM-1, экспрессии СЭФР, IL-1, определяющих доклинические признаки ухудшения. Своевременная диагностика биохимических маркеров ухудшения является обоснованием для назначения или усиления ЛАГ-специфической (то есть, болезнь-модифицирующей) терапии.

## **ВЫБОР ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА ЛАГ-ВПС**

В соответствии с клиническими рекомендациями ESC/ERS выделяют три этапа в алгоритме лечения пациентов с ЛАГ [11]:

1. Лечение больных с ЛАГ начинается с организации ограничения физических нагрузок (доказано негативное влияние колебания артериального давления в малом круге кровообращения на течение заболевания), проведение психологической поддержки ребенка и членов семьи, профилактики интеркуррентных заболеваний посредством иммунизации против гриппа, по возможности – РСВ-инфекции, пневмококковой инфекции. У подростков и молодых пациенток обязательно предохранение от беременности. С целью предотвращения дыхательных расстройств и усугубления легочной гипертензии при проведении оперативных вмешательств рекомендовано применение эпидуральной анестезии. Поддерживающая медикаментозная терапия первой ступени направлена на купирование артериальной гипоксемии, сердечной недостаточности, поэтому терапия включает применение кислорода, диуретиков, дигоксина, пероральных антикоагулянтов.

2. На втором этапе (после проведения ангиокардиографии), после выявления детей с позитивным ответом на острый тест вазореактивности (то есть, адекватной реакцией легочной сосудистой системы, которая характеризует лабильность), которым назначается терапия традиционными вазодилататорами – препаратами из группы блокаторов кальциевых каналов. Пациентам с отрицательным тестом на вазореактивность назначается терапия ЛАГ-специфическими препаратами с индивидуальным решением по выбору лекарственного средства.

3. Традиционно при неэффективности ЛАГ-специфической терапии решается вопрос о комбинированной терапии ЛАГ-специфическими препаратами и/или проведении паллиативной коррекции легочной гипертензии с целью создания разгрузочных коммуникаций для правых

отделов сердца (атриосептостомия, наложение шунта Поттса). При отсутствии стабильного состояния рассматривается вопрос о пересадке долей легкого и/или комплекса сердце-легкие [6, 7, 11].

Терапия оральными антикоагулянтами (препаратом выбора является варфарин) рекомендуется пациентам с ЛАГ-ВПС при сочетании гиперкоагуляции (как правило, на фоне полицитемии) и на фоне снижения скорости периферического кровотока вследствие уменьшения сердечного выброса при сопутствующей сердечной недостаточности. В ходе терапии обязателен контроль Международного нормализованного отношения. Целевой уровень значения МНО находится в пределах 1,5-2,5 ед. [10].

Применение кислородотерапии (как правило, через маску или в качестве варианта – СРАР-терапии, кислородных концентраторов) показано при снижении сатурации кислорода менее 92%.

Применение диуретиков продиктовано возникающей задержкой жидкости вследствие правожелудочковой недостаточности. Среди рекомендованных препаратов – антагонисты альдостерона – Альдактон, Спиринолактон, применение которых определяет необходимость контроля калия в сыворотке крови для предотвращения гиперкалиемии и баланса жидкости с целью предотвращения преренальной почечной недостаточности.

Применение дигоксина и/или ингибиторов АПФ является обоснованным у детей с врожденными пороками сердца, которые сопровождаются гиперволемией малого круга кровообращения, то есть, у пациентов с сопутствующим синдромом сердечной недостаточности. Дигоксин также используется в целях купирования сопутствующих суправентрикулярных тахиаритмий [5; 11].

Применение блокаторов кальциевых каналов у детей противопоказано в тех случаях, когда пациенту не проводился инвазивный тест на вазореактивность, при отрицательном тесте на вазореактивность, а также при наличии правожелудочковой сердечной недостаточности в связи с опасностью отрицательного инотропного действия препарата, который

приводит к прогрессирующему снижению сердечного выброса в результате ухудшения сократимости миокарда [5].

Среди ЛАГ-специфических препаратов официально разрешен к применению в детском возрасте антагонист рецепторов к эндотелину-1 Бозентан, поскольку данный препарат апробирован в педиатрической практике и имеет детскую форму – Траклир ДТ (диспергируемые таблетки, 32 мг).

Эффективность применения препарата определяется доказанным вазодилатирующим влиянием при связывании с ЭТА и ЭТВ-рецепторами гладкомышечных клеток, а также опосредованным противовоспалительным действием. Положительные результаты применения Бозентана у детей с выживаемостью 80-90% в течение года показаны в неконтролируемых исследованиях [8]. Они представлены позитивными гемодинамическими эффектами (снижением давления в системе малого круга кровообращения, сокращением размеров правых камер сердца и улучшением функционального состояния правого желудочка), улучшением функционального класса заболевания и повышением толерантности к физической нагрузке, и, главное – увеличением выживаемости больных, включая наиболее тяжелую категорию пациентов.

Недостаточная эффективность монотерапии ЛАГ-специфическим препаратом является показанием для назначения комбинированной терапии пероральными препаратами (обычно сочетается назначение Бозентана и Силденафила). В тех случаях, когда у детей формируются признаки прогрессирования болезни – симптом «ускользания эффекта» на фоне применения Бозентана, рекомендовано по жизненным показаниям назначение препарата Мацитентан. При прогрессировании заболевания рекомендовано сочетание двух пероральных и ингаляционного препарата (илопрост).

Успехи терапии с применением ЛАГ-специфических препаратов определяются тем, что ведущим механизмом повреждения и

ремоделирования сосудов малого круга кровообращения является дисфункция эндотелиоцитов [6].

Особенностью поражения сосудов малого круга при ЛАГ-ВПС и прогрессирования болезни является то, что индукторами процесса становятся “паразитический” поток крови (гиперволемиа легочного русла) вследствие структурных аномалий сердца, либо гипоксия, которая формируется вследствие смешивания артериальной и венозной крови, либо сочетание обоих этих факторов, способных активировать лимфоциты периферической крови

Своевременное назначение комплексной медикаментозной терапии в сочетании с хирургическими и интервенционными методиками позволяет отсрочить, а в ряде случаев и совсем избежать трансплантации сердца и легких у больных с тяжелой легочной артериальной гипертензией, значительно улучшая качество жизни и прогноз наблюдаемых пациентов [10].

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

### 1. ДЛЯ ОЦЕНКИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К НАГРУЗКЕ У РЕБЕНКА СТАРШЕ 5 ЛЕТ РЕКОМЕНДОВАНА СТАНДАРТНАЯ ПРОБА

- 1) Шалкова
- 2) PWC170 на велоэргометре
- 3) PWC170 на тредмиле
- 4) тест шестиминутной ходьбы

### 2. ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

- 1) размеры правого предсердия
- 2) скорость укорочения циркулярного мышечного волокна
- 3) фракция выброса ПЖ
- 4) конечный систолический объем
- 5) систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана

### 3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ДИАГНОЗ И ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТЕРАПИЮ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛАГ

- 1) ангиокардиография
- 2) биопсия легкого
- 3) эхокардиография
- 4) холтеровское мониторирование ритма
- 5) мультиспиральная компьютерная томография легких

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВТОРИЧНОЙ ЛАГ НА ФОНЕ ВПС ВКЛЮЧАЮТ

- 1) приступообразный кашель
- 2) нарушение толерантности к физической нагрузке

- 3) артериальную гипоксемию
- 4) лихорадку
- 5) полицитемию

5. НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЛАГ ВКЛЮЧАЕТ ВСЕ, КРОМЕ

- 1) вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции
- 2) тренирующий режим
- 3) психологическую поддержку
- 4) предохранение от беременности
- 5) замену общей анестезии на эпидуральную при хирургических вмешательствах

6. ПОРОКИ, ОБЕДНЯЮЩИЕ МАЛЫЙ КРУГ КРОВООБРАЩЕНИЯ

- 1) гипоплазия ствола легочной артерии
- 2) митральная недостаточность
- 3) аномалия Эбштейна
- 4) гипоплазия левого желудочка
- 5) тетрада Фалло

7. СИНДРОМ ЭЙЗЕНМЕНГЕРА – ЭТО

- 1) повышение давления в аорте при ВПС
- 2) изменение левого желудочка и сердечного выброса при стенозе аорты
- 3) следствие легочной гипертензии
- 4) комплекс изменений в легких при ВПС с гиперволемией малого круга

8. НАЧАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ  
ВКЛЮЧАЮТ

- 1) усиление или акцент 2 тона на легочной артерии
- 2) одышку при нагрузке или в покое
- 3) тяжелую артериальную гипоксемию
- 4) АД в легочной артерии более 35 мм рт. ст.
- 5) кислородозависимость

9. ОБМОРОКИ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ  
БОЛЬНЫХ

- 1) легочной артериальной гипертензией
- 2) постдуктальной коарктацией аорты
- 3) суправентрикулярной экстрасистолией
- 4) системной артериальной гипертензией
- 5) с открытым артериальным протоком

10. ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛАГ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ,  
РАЗРЕШЕННЫЙ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

- 1) илопрост
- 2) тадалафил
- 3) силденафил
- 4) бозентан
- 5) мацитентан

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4)	5)	1),2),5)	2)	2)	1), 5)	4)	1), 2), 4)	1)	4)

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

С целью демонстрации прогрессирования заболевания приводим типичный клинический случай течения ЛАГ у ребенка (с исходно ПФК ЛАГ) с несвоевременной коррекцией врожденного порока сердца в связи с отказом родителей.

*Клинический пример 1.* Пациент Роман А., 2004 года рождения. Проживает в Н-ском районе Красноярского края. Ребенок от молодой здоровой женщины, 1 –й беременности, протекавшей с гестозом в первом триместре, отеками во второй половине, частыми угрозами прерывания, на этих этапах беременности мать получала сохраняющую терапию, пренатальная ультразвуковая диагностика, тем не менее, не проводилось. Ребенок родился доношенным, с массой 3 кг. С рождения выявлена болезнь Дауна, заподозрен ВПС. На первом году жизни выявлено умеренная задержка физического и нервно-психического развития.

Диагноз: ВПС. Атриовентрикулярная коммуникация, неполная форма. Открытое овальное окно. Легочная гипертензия. ХСН 2А, ФК IIIА. Болезнь Дауна.

На первом году жизни предложено оперативное лечение врожденного порока сердца, от которого мать категорически отказалась. Повышенная утомляемость ребенка, потливость, отставание в массе, отеки стали тревожить родителей, когда ребенок достиг 3 лет, в связи с чем они обратились за консультацией в краевую детскую больницу. При обследовании у больного выявлена анемия легкой степени, пограничное повышение давления в легочной артерии, проведена коррекция терапии сердечной недостаточности и оформлено направление к кардиохирургу, но на консультацию в ФЦССХ не явились. В следующий раз ребенок оказался на консультации кардиолога в 2011 году, в возрасте 6 лет, когда появились рецидивирующие бронхиты, обратила внимание грубая задержка психо-эмоционального и физического развития: не ходит, говорит отдельные слова;

одышка при активных играх, ползании, беспокойстве, рост 109 см (соответствует 4.5 годам), масса тела – 15,8 кг.

Направлен для обследования в ФЦССХ г. Красноярск – по данным ЭХОКГ выявлено повышение давления в легочной артерии до 36 мм рт.ст., начальные признаки перегрузки правых отделов сердца. Ангиографическое исследование сердца провести не удалось из-за развития острого респираторного заболевания. При осмотре ребенка через 1 год (в 2012г.) отмечено увеличение правых отделов сердца с ухудшением функциональных характеристик, СДЛА увеличилось до 45 мм.рт.ст, направлены вновь в ФЦССХ для проведения ангиокардиографии, однако в очередной раз на госпитализацию не явились. В дальнейшем семья меняла места жительства и на консультацию в ККК ЦОМД обратились только в 2017 году.

За 5 лет наблюдения по месту жительства отмечается значительное ухудшение показателей физического развития ребенка – отставание в росте увеличилось с 11% до 17,5% по отношению к средневозрастным показателям, сформировался выраженный дефицит массы тела (ИМТ на 33% ниже средневозрастного показателя). Отмечается утомляемость, одышка в покое, которая усиливается при обычной деятельности (переодевание, ходьба, прием пищи). Функциональный класс заболевания вырос от II до IIIA. Появились признаки выраженной артериальной гипоксемии: сатурация кислорода в покое снизилась с 92 до 85%. Прогрессирование поражения правых отделов сердца и малого круга у данного пациента, сопровождающееся признаками выраженной эндотелиальной дисфункции, представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Динамика морфо-функциональных показателей правых отделов сердца и маркеров дисфункции эндотелия у пациента Романа А.

	2011 год	2012 год	2017 год
Индекс объема ПП ( мл/м <sup>2</sup> )	18,4	19,7	26,6
Индекс диаметра ЛА ( мм/м <sup>2</sup> )	18,4	28,9	29,8
СДЛА	36	45	85

PSV ( см/сек)	10,6	10	7
TAPSE ( мм)	18	22	26
ФИП ПЖ (%)	57	59,4	57
Терминальный блеббинг лимфоцитов периферической крови, %	53	59	69

Данный пример также отчетливо показал прогрессирование эндотелиальной дисфункции с последующим ухудшением гемодинамических показателей правых отделов и малого круга кровообращения.

В качестве позитивного примера эффективного наблюдения и проведения ЛАГ-специфической терапии, обеспечившей обратимость клиники ЛАГ, представляем историю болезни пациентки Сейитбек Н., 22.01.2004 г.р.

*Клинический пример 2.* Девочка, 2003 года рождения, прибывшая в Красноярск из Кыргызстана. Родилась от молодых, здоровых родителей, беременность проткала удовлетворительно, роды в срок, самостоятельные. О пороке сердца, со слов матери, семье было известно с первых дней жизни, но кардиологом девочка не консультировалась. С возраста 3-х лет у ребенка появилась утомляемость при физиологических нагрузках и отставание в физическом развитии. С 2011 года семья эмигрировала в Россию, где впервые был установлен диагноз.

Диагноз (август 2011): ВПС. Дефект межжелудочковой перегородки. Открытое овальное окно. Недостаточность трикуспидального клапана 2 ст. Легочная артериальная гипертензия, ША.

При обследовании ребенка в ФЦССХ г. Красноярска выявлена высокая легочная гипертензия –  $Q_p=Q_s$  (СДЛА равно системному артериальному давлению), ангиокардиография подтвердила диагноз – легочное сосудистое сопротивление составило 11 ед. Вуда, то есть радикальная коррекция порока сердца на данном этапе была невозможна. Ребенку было проведено паллиативное вмешательство – суживание ствола

легочной артерии, затем началась комбинированная терапия препаратами Бозентан (62,5 мг х 2 р в сут.) и Силденафил. Перед началом базисной терапии в августе 2011 года у девочки определена выраженная утомляемость, одышка при небольших физических нагрузках (переодевание, прием пищи, подъем на 1-2 этажа по лестнице), беспокоили частые носовые кровотечения. Результат Т6МХ составил 411 м (при нормальном значении – 600 м). Физическое развитие девочки в возрасте 7,5 лет характеризовалось существенным отставанием в росте – рост 107 см соответствовал 4,5 годам; масса тела 14 кг - дефицит 11%.

Через 1 год от начала базисной терапии отмечено значительное улучшение физического развития – дефицит роста сократился до 8%, появилась тенденция к увеличению сократительной способности правого желудочка – увеличение ФИП до 50%, снижение уровня СЭФР от 934 пг/мл до 212 пг/мл. В течение 30 месяцев (к 2014 году) отмечено стойкое улучшение состояния ребенка со снижением функционального класса заболевания до II, сокращение размеров правых отделов сердца по данным ЭХОКГ (снижение индекса объема ПП с 34 до 21 мл/м<sup>2</sup>), по данным ангиокардиографии – снижение индекса Вуда до 5 ед., что позволило провести радикальную оперативную коррекцию порока – пластику ДМЖП заплатой из аутоперикарда. Базисная терапия Бозентаном была продолжена.

Контрольное обследование ребенка в 2016 году (табл. 6) выявило существенное улучшение состояния и самочувствия: отсутствие одышки в покое и при обычных повседневных физических нагрузках, отставание в росте не более 4% от уровня 50 перцентиля по возрасту, оптимизация функциональных характеристик эндотелия, достижение нормальных размеров и функций правых отделов сердца. Девочка посещает школу, обучаясь по основной программе. Прекратились носовые кровотечения.

Таблица 6.

Динамика морфо-функциональных показателей правых отделов сердца и маркеров дисфункции эндотелия на фоне базисной терапии у больной Сейитбек Н.

	2011 год	2012 год	2016 год
Индекс объема ПП ( мл/м <sup>2</sup> )	34	33	28
Индекс КДР ПЖ (мм/м <sup>2</sup> )	21	26	16
Индекс диаметра ТК ( мм/м <sup>2</sup> )	32	29	26
Индекс диаметра ЛА ( мм/м <sup>2</sup> )	35,7	34,7	27
СДЛА	85	65	34
Индекс Вуда, ед.	11	5 (2014г.)	
ТАPSE ( мм)	13	17	20
ФИП ПЖ (%)	57,9	50	56
Терминальный блеббинг лимфоцитов периферической крови,%	44	41	14
sPESAM, нг/мг	74	129	49
СЭФР, пг/мл	987	212	102

В данном клиническом случае очевиден параллелизм изменений функциональных параметров состояния эндотелия и правых отделов сердца, а также показаны возможности обратного развития выявленных патологических сдвигов на фоне комбинированной ЛАГ-специфической терапии в такой степени, которая позволила провести радикальную коррекцию порока сердца и достичь практически полного восстановления функций сердца.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горбачевский, С. В. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца // *Детская кардиохирургия : руководство для врачей / под ред. Л. А. Бокерия, К. В. Шаталова.* – М. : НЦССХ им. А. Н. Бакулева МЗ РФ, 2016. – С. 833–850.
2. Клинические рекомендации. Легочная гипертензия у детей. 2017 [Электронный ресурс] / Ассоциация ССХ России, Ассоциация детских кардиологов России, Российское общество неонатологов, Союз педиатров России // *MEDI.RU.* – Режим доступа : [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/ljogochnaya-gipertenziya-u-detej\\_14054/](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/ljogochnaya-gipertenziya-u-detej_14054/)
3. Фармакологический тест с силденафилом при оценке легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца / О. С. Янулевич, С. Н. Иванов, И. А. Ковалев [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2010. – № 5. – С. 117–120.
4. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension / N. Galiè, M. Humbert, J. L. Vachiery [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed).* – 2016. – Vol. 69, № 2. – P. 177.
5. Beghetti, M. Current treatment options in children with pulmonary arterial hypertension and experiences with oral bosentan / M. Beghetti // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 36, Suppl. – P. 16–24.
6. Comparison of endothelial biomarkers according to reversibility of pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease / D. M. Smadja, P. Gaussem, L. Mauge [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 657–662.
7. 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. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK / A. E. Lammers, C. Apitz, P. Zartner [et al.] // *Heart.* – 2016. – Vol. 102, Suppl. 2. – P. ii1–ii13.

8. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension / E. B. Rosenzweig, D. D. Ivy, A. Widlitz [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 697–704.
9. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension / E. B. Rosenzweig, D. D. Ivy, A. Widlitz [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 697–704.
10. Giglia, T. M. Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? / T. M. Giglia, T. Humpl // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 11 (2 Suppl.). – P. 57–69.
11. Pediatric Pulmonary Hypertension Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society / S. H. Abman, G. Hansman, S. L. Archer [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132, № 21. – P. 2037–2099.

---

Типография КрасГМУ  
Заказ № 12019

660022, г.Красноярск, ул.П.Железняк, 1