

Лечение легочной артериальной гипертензии у детей

И.В. Леонтьева, Л.И. Агапитов

Management of pulmonary hypertension in children

I.V. Leontyeva, L.I. Agapitov

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Освещены современные подходы к лечению легочной артериальной гипертензии у детей с учетом основных положений доказательной медицины. Представлены лекарственные препараты, используемые у детей с легочной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: дети, легочная артериальная гипертензия, лечение.

The paper describes current approaches to managing pulmonary hypertension in view of the main points of evidence-based medicine. It presents drugs used in children with pulmonary hypertension.

Key words: children, pulmonary hypertension, management.

Легочная гипертензия — тяжелая кардиальная патология, приводящая к развитию правожелудочковой хронической сердечной недостаточности и характеризующаяся высокой смертностью. Продолжительность жизни у пациентов, не получавших лечения, менее 1 года. Легочная артериальная гипертензия возникает на фоне вазоконстрикции и увеличения общего периферического сопротивления легочных сосудов, за счет постепенной облитерации мелких ветвей легочной артерии. Критерием легочной гипертензии является повышение среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт.ст. [1].

Согласно современной классификации, утвержденной в 2008 г. на 4-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии в г. Дана-Пойнт (Калифорния, США), выделяют пять клинико-патогенетических форм легочной гипертензии [2]:

1. Легочная артериальная гипертензия

1.1. Идиопатическая (первичная)

1.2. Наследственная

1.2.1. Обусловленная мутацией гена BMPR2

1.2.2. Обусловленная мутацией гена эндоглина ALK1 (с наследственной геморрагической телеангиэктазией или без таковой)

1.2.3. Неизвестной этиологии

1.3 Связанная с лекарственными и токсическими

воздействиями

1.4. Ассоциированная с:

1.4.1. системными заболеваниями соединительной ткани

1.4.2. ВИЧ-инфекцией

1.4.3. портальной гипертензией

1.4.4. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)

1.4.5. шистосомозом

1.4.6. хронической гемолитической анемией

1.5. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных

1'. Легочная веноокклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз

2. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца

2.1. Систолическая дисфункция

2.2. Диастолическая дисфункция

2.3. Поражение клапанного аппарата сердца

3. Легочная гипертензия, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксией

3.1. Хронические обструктивные заболевания легких

3.2. Интерстициальные заболевания легких

3.3. Легочная патология со смешанными обструктивно-рестриктивными нарушениями

3.4. Нарушения дыхания во время сна

3.5. Альвеолярная гиповентиляция

3.6. Высокогорная легочная гипертензия

3.7. Пороки развития

4. Легочная гипертензия вследствие хронических тромботических и/или эмболических заболеваний

5. Смешанные формы

© И.В. Леонтьева, Л.И. Агапитов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 2:50–57

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., рук. отделения патологии сердечно-сосудистой системы МНИИ педиатрии и детской хирургии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Агапитов Леонид Игоревич — к.м.н., ст.н.с. того же отделения

5.1. Гематологические заболевания: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия.

5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз легочных клеток Лангерганса, лимфангиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты

5.3. Метаболические расстройства: с нарушением обмена гликогена, болезнь Гаучера, патология щитовидной железы

5.4. Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность.

В структуре легочной гипертензии преобладает легочная артериальная гипертензия. Ее распространенность составляет 15–50 на 1 млн человек [3, 4].

В последние годы значительно изменились подходы к тактике ведения и лечения легочной гипертензии. Ключевые принципы терапии повышенного давления в малом круге кровообращения были сформулированы экспертами международных кардиологических и пульмонологических сообществ в 2003 и 2008 г. в рамках Всемирных симпозиумов по легочной гипертензии и утверждены в качестве базисных практических рекомендаций как в Европе, так и в США. В этих рекомендациях учитываются основные положения доказательной медицины, такие как класс рекомендаций и уровень доказательности,

а также функциональный класс тяжести заболевания (табл. 1–3) [5].

При выборе тактики лечения легочной гипертензии у детей также следует учитывать данные положения.

Основные цели при ведении детей с легочной гипертензией — уменьшение симптоматики, улучшение качества жизни и повышение выживаемости. Терапия легочной артериальной гипертензии у детей включает как рекомендации общего характера, так и специальное медикаментозное лечение. Общие рекомендации позволяют уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания (табл. 4). Важной задачей для больных легочной артериальной гипертензией является профилактика инфекционной бронхолегочной патологии, для чего всем пациентам необходимо проводить вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции [6].

Адекватное состояние скелетной мускулатуры позволяет улучшить функциональные параметры сердечно-сосудистой и дыхательной систем, для чего проводятся ежедневные дозированные физические нагрузки, не вызывающие жалоб, что способствует улучшению качества жизни и уменьшению клинической симптоматики [7]. Уровень физических нагрузок должен определяться при проведении теста

Таблица 1. Класс рекомендаций

Класс I	Доказательство и/или общее соглашение, которое делает лечение выгодным, полезным и эффективным
Класс II	Спорное доказательство и/или расхождение мнений о целесообразности/эффективности лечения
Класс IIa	Доказательство/мнение склоняется в пользу целесообразности/эффективности
Класс IIb	Целесообразность/эффективность меньше подтверждена доказательствами/мнениями
Класс III	Доказательство или общее соглашение, что лечение нецелесообразно/неэффективно и в некоторых случаях может привести к нежелательным результатам

Таблица 2. Уровни доказательности

Уровень А	Данные получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или метаанализах
Уровень В	Данные получены в единичных рандомизированных клинических исследованиях или крупных нерандомизированных исследованиях
Уровень С	Результат соглашения экспертов и/или мелких исследований, ретроспективных исследований, данные регистров

Таблица 3. Функциональная классификация тяжести легочной гипертензии

Класс I	Ограничения отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения
Класс II	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением
Класс III	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов
Класс IV	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; одышка, утомляемость, сердцебиение присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности

Таблица 4. Общие рекомендации в терапии легочной гипертензии

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции	I	C
Физическая реабилитация	IIa	B
Психологическая поддержка	IIa	C
Замена общей анестезии эпидуральной при хирургических вмешательствах	IIa	C
Предохранение от беременности*	I	C

Примечание. * - Для девушек репродуктивного возраста.

с дозированной нагрузкой под контролем параметров гемодинамики и поглощения кислорода.

Важным аспектом ведения детей с легочной артериальной гипертензией является психологическая коррекция, направленная на устранение тревоги и депрессии, проводимая психологом и/или психиатром. Беременность и роды у больных связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности, в связи с этим всем девушкам репродуктивного возраста должны быть рекомендованы соответствующие методы контрацепции [8].

Лечение детей с легочной артериальной гипертензией необходимо проводить в специализированных клинических центрах. Медикаментозная терапия направлена как на коррекцию хронической сердечной недостаточности, так и на снижение давления в легочной артерии.

В медикаментозном лечении легочной артериальной гипертензии используют: дигоксин, диуретики, кислород, антикоагулянты, вазодилататоры (при положительном тесте на вазореактивность), антагонисты эндотелина, простагландины и их аналоги, ингибиторы фосфодиэстеразы. Также применяются хирургические методы лечения легочной гипертензии. В табл. 5 представлена медикаментозная терапия легочной артериальной гипертензии.

Дигоксин. Показанием к назначению дигоксина является хроническая сердечная недостаточность III — IV функционального класса, сочетающаяся с выраженной тахикардией и симптомами правожелудочковой сердечной недостаточности. Согласно современным представлениям, следует использовать только низкие дозы дигоксина: детям 1 мес — 2 лет 10–15 мкг/кг в сутки в 2 приема, детям 2–5 лет 7,5–10 мкг/кг в сутки в 2 приема, детям 5–10 лет 5–10 мкг/кг в сутки в два приема, детям старше 10 лет 2,5–5 мкг/кг в сутки в 1–2 приема [9]. Вместе с тем данные об эффективности сердечных гликозидов при легочной артериальной гипертензии противоречивы. Так, по мнению Т.В. Мартынюк, в комплексной терапии обострения сердечной недостаточности возможно использование указанных препаратов в небольших дозах внутривенно дробно или капельно, однако при длительной поддерживающей терапии велик риск побочных эффектов [10].

Диуретики. Показанием для назначения диуретиков является наличие признаков застоя крови в большом круге кровообращения (периферические отеки, асцит) [1]. Положительный эффект при приеме диуретиков у больных с легочной артериальной гипертензией основан на уменьшении объемной перегрузки правого желудочка и периферического венозного застоя. Выбор диуретика и его дозы зависит от выраженности сердечной недостаточности. Вместе с тем отсутствуют рандомизированные клинические исследования, подтверждающие эффективность использования диуретиков при легочной артериальной гипертензии.

Кислород. Показанием к оксигенации является снижение парциального давления кислорода менее 60 мм рт.ст. [1]. Рекомендуется давать кислород в концентрациях 30–60% в дозе до 3–5 л/мин. Сеансы кислородотерапии проводят 3–4 раза в день по 20–30 мин. Однако в настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования, подтверждающие долгосрочную эффективность кислородотерапии.

Антикоагулянты. Исследования, проведенные у взрослых, показали, что прием антикоагулянтов снижает степень инвалидизации и смертность при легочной гипертензии [11]. Использование антикоагулянтов является патогенетической терапией, уменьшающей микротромбоз в легочных сосудах. Наиболее часто используют непрямой антикоагулянт варфарин, преимуществом которого является возможность перорального приема. При использовании варфарина необходимо поддерживать международное нормализованное отношение на уровне 1,5–2,5. Имеется опыт по применению варфарина у детей в дозе 0,5–5 мг в сутки [9].

До 1998 г. единственными средствами для лечения легочной артериальной гипертензии являлись блокаторы кальциевых каналов и внутривенный эпопростенол. На сегодняшний день детально разработаны специфические подходы к терапии легочной артериальной гипертензии, являющейся наиболее изученной патологией по сравнению с другими вариантами заболевания (см. рисунок) [1].

Вазодилататоры. Препаратами первого ряда в ле-

Таблица 5. Медикаментозная терапия легочной артериальной гипертензии (ЛАГ)

Терапия	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Диуретики у пациентов с правожелудочковой недостаточностью и отеками	I	C
Кислородотерапия при снижении парциального давления кислорода менее 60 мм рт.ст.	I	C
Пероральные антикоагулянты у пациентов с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ вследствие приема аноректиков	IIa	C
Пероральные антикоагулянты у пациентов с ассоциированной ЛАГ	IIb	C
Дигоксин у пациентов с ЛАГ при предсердных тахикардиях	IIb	C

Таблица 6. Характеристика препаратов, используемых в проведении острого теста на вазореактивность

Препарат	Путь введения	Период полувыведения	Диапазон дозирования	Поэтапное увеличение дозы	Длительность
Эпопростенол	Внутривенно	3 мин	2–12 нг/кг в минуту	2 нг/кг в минуту	10 мин
Аденозин	»	5–10 с	50–350 мкг/кг в минуту	50 мкг/кг в минуту	2 мин
Оксид азота	Ингаляционно	15–30 с	10–20 мм рт. ст.	—	5 мин

чении легочной артериальной гипертензии считаются блокаторы кальциевых каналов. Это простой и дешевый подход к длительной терапии легочной артериальной гипертензии. Однако эти лекарственные средства могут использоваться только у больных с положительным ответом на острый вазореактивный тест. Препараты, используемые в проведении острого вазореактивного теста, представлены в табл. 6. Тест считается положительным, если определяется снижение среднего давления в легочной артерии более чем на 10 мм рт.ст., или при достижении абсолютной величины среднего давления в легочной артерии менее 40 мм рт.ст. при увеличении или отсутствии динамики сердечного выброса.

Не следует назначать вазодилататоры эмпирически в отсутствие данных о вазореактивности. В случае отрицательного вазореактивного теста при приеме препаратов этого ряда возможны выраженная системная гипотония, обмороки, правожелудочковая недостаточность.

Ранее считалось, что до 40% детей с легочной гипертензией являются так называемыми «ответчиками» при проведении теста. В настоящее время установлено, что, к сожалению, положительный ответ на острый вазореактивный тест отмечается только у 10–15% детей с легочной гипертензией, и при этом лишь примерно у половины из них блокаторы кальциевых каналов дают клинически значимый гемодинамический эффект [12].

При выборе блокатора кальциевых каналов следует учитывать частоту сердечных сокращений. При брадикардии назначается нифедипин или амлодипин, при тахикардии — дилтиазем. Ежедневные

дозы нифедипина могут достигать 120–140 мг, дилтиазема — 240–270 мг, амлодипина — 20 мг. Рекомендуется начинать с малых доз: 30 мг нифедипина медленного высвобождения дважды в день, 60 мг дилтиазема 3 раза в день, 2,5 мг амлодипина 1 раз в день и постепенно повышать до максимально переносимых (под контролем системного артериального давления и вероятных побочных эффектов). В ситуации, когда в течение 2–3 мес отсутствует адекватный положительный эффект, который определяется как I функциональный класс по ВОЗ или II функциональный класс по ВОЗ с улучшением легочной гемодинамики, необходимо перейти к назначению так называемой специфической терапии легочной артериальной гипертензии. Таким образом, пациенты с легочной артериальной гипертензией, которым не показано лечение блокаторами кальциевых каналов или у которых применение этих препаратов не было успешным, могут получить преимущества от других методов фармакотерапии.

При выборе тактики лечения легочной артериальной гипертензии следует использовать алгоритм, учитывающий как класс рекомендаций и уровень доказательности, так и функциональный класс легочной гипертензии (см. рисунок). При II функциональном классе легочной артериальной гипертензии рекомендуется использовать ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и антагонисты эндотелиновых рецепторов.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5. В настоящее время в лечении детей с легочной артериальной гипертензией в качестве одного из наиболее перспективных лекарственных средств может рассматриваться силденафил. Исследования препарата продолжаются

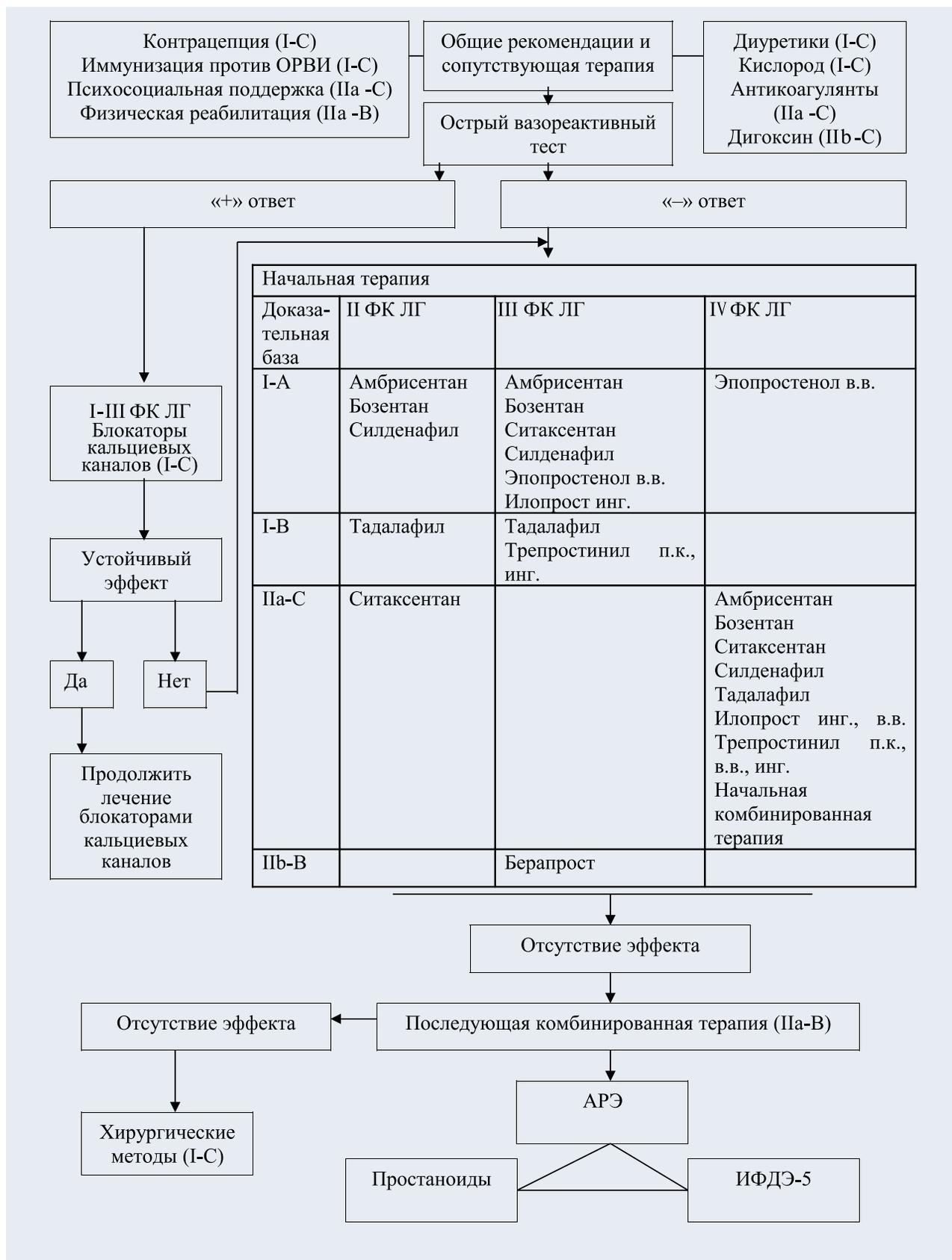


Рисунок. Алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии.

I, IIa, IIb – классы рекомендаций; А, В, С – уровень доказательности; ФК ЛГ – функциональный класс легочной гипертензии; АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы-5 в.в. – внутривенно; п.к. – подкожно; инг. – ингаляция.

очень активно, становятся все более масштабными и собирают все больше новых данных о перспективах монотерапии силденафилом и его использовании в комбинации с другими средствами для лечения легочной гипертензии. На данный момент FDA¹ США одобрило применение силденафила в дозе 20 мг 3 раза в день перорально у взрослых с легочной артериальной гипертензией. В Европе утверждены аналогичные дозировки, однако долгосрочный эффект наблюдается при их повышении до 40–80 мг 3 раза в день [1]. У детей доза силденафила составляет 0,5–1 мг/кг 3–4 раза в сутки [13].

Антагонисты эндотелиновых рецепторов являются наиболее изученными и приоритетными лекарственными средствами в лечении легочной артериальной гипертензии у детей.

Бозентан — пероральный антагонист рецепторов эндотелина А и В и первый представитель этого класса препаратов, который был синтезирован и, следовательно, наиболее изучен. Препарат полностью блокирует нежелательные эффекты эндотелина при легочной гипертензии. Бозентан существенно замедляет темпы прогрессирования заболевания, способствует улучшению его клинического течения [14]. Показана высокая выживаемость пациентов с легочной гипертензией, получавших бозентан [15].

По результатам последних исследований бозентан рекомендован в лечении легочной артериальной гипертензии II функционального класса в США и Европе у детей с 2 лет, что делает его единственным разрешенным в педиатрии препаратом. В РФ бозентан используется в лечении легочной артериальной гипертензии у детей с 3-летнего возраста. Необходимо отметить, что бозентан — единственный зарегистрированный препарат для специфической терапии легочной артериальной гипертензии, имеющийся в данный момент на территории России. Детям бозентан назначают с учетом массы тела (табл. 7). В терапии легочной артериальной гипертензии также возможно использование антагонистов эндотелиновых рецепторов ситаксентана и амбрисентана [1].

При III функциональном классе легочной артериальной гипертензии рекомендуется использовать ингибиторы фосфодиэстеразы-5, антагонисты эндотелиновых рецепторов и простаноиды.

Простаноиды — мощные вазодилататоры с широким

спектром дополнительных эффектов (антиагрегационным, антипролиферативным, цитопротективным). Благодаря этому простаноиды не только успешно снижают давление в легочной артерии, но и предотвращают (замедляют) ремоделирование легочных сосудов, препятствуют тромбообразованию в них. Доказано, что длительное использование внутривенных инъекций эпопростенола улучшает гемодинамику, функциональные возможности и выживаемость у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и является предпочтительной терапией у многих тяжелых больных. Хотя постоянное введение этого препарата остается неудобным в рутинной практике, а само лечение эпопростенолом довольно дорогостоящее. Доза препарата титруется в зависимости от клинического эффекта, субъективного и объективного. Начальная доза 2–4 нг/кг в минуту, лечебная доза 20–40 нг/кг в минуту. В кровотоке эпопростенол метаболизируется через 3–5 мин, поэтому его необходимо вводить непрерывно с помощью инфузионной помпы (например, помпы CADD) и постоянного катетера (Хикмана). Препарат сохраняет стабильное состояние при комнатной температуре только около 8 ч, в связи с чем эпопростенол поддерживается в охлажденном состоянии с помощью охлаждающей упаковки.

Побочные эффекты при постоянной терапии эпопростенолом встречаются часто и включают: покраснение кожи, боль в области челюсти, диарею, головную боль, боль в спине, голенях и стопах, спазмы в брюшной полости, тошноту, иногда гипотензию. Частота побочных эффектов зависит от скорости повышения дозы. Снижение дозы необходимо только при возникновении среднетяжелых или тяжелых побочных эффектов. В некоторых случаях описано развитие асцита, связанного с повышенной проницаемостью брюшины, вызванной эпопростенолом. Более серьезные побочные эффекты связаны с системой доставки лекарства; чаще они обусловлены несостоятельностью помпы, местной инфекцией, закупоркой катетера и сепсисом.

В последние годы показана эффективность длительной терапии эпопростенолом внутривенно в течение 2–3 лет [16]. В исследование были включены 39 детей в возрасте 4 мес — 17 лет, получавших непрерывное внутривенное введение эпопростенола, в том числе 25 детей с идиопатической легочной гипертензией, 14 — с легочной гипертензией, связанной с врожденными пороками сердца, заболеваниями соединительной ткани, хроническими заболеваниями-

¹Food and Drug Administration — Управление по контролю качества продуктов и лекарств.

Таблица 7. Дозы бозентана у детей

Масса тела, кг	Начальная доза (4 нед)	Поддерживающая доза
≥10, но ≤ 20	31,25 мг 1 раз в сутки	31,25 мг 2 раза в сутки
>20, но ≤ 40	31,25 мг 2 раза в сутки	62,5 мг 2 раза в сутки
>40	62,5 мг 2 раза в сутки	125 мг 2 раза в сутки

ми легких или ВИЧ-инфекцией. Все больные имели III и IV функциональные классы тяжести легочной гипертензии. Пациенты обследовались регулярно с 2–3-месячными интервалами. Средняя продолжительность наблюдения составила 27 мес. Накопительное выживание в течение 1, 2 и 3-го года составило соответственно 94, 90 и 84%. Согласно современному руководству по диагностике и лечению легочной гипертензии у детей, рекомендована начальная доза эпопростенола 2 нг/кг в минуту с последующим быстрым ее повышением. Терапевтическая доза может варьировать в зависимости от индивидуальной переносимости.

Учитывая необходимость постоянных медленных инфузий, постановки внутривенного катетера и ухода за ним, а также высокую степень индивидуализации дозировок в зависимости от массы тела пациента и переносимости препарата, практику введения эпопростенола рекомендовано ограничить теми центрами, в которых есть достаточный опыт его использования и системного наблюдения за пациентами.

Илопрост является первым простаноидом, рекомендованным для лечения легочной гипертензии; выпускается в виде аэрозоля для ингаляционного применения. В последние годы появляются сообщения о его эффективности в педиатрии [17]. Оценивалась эффективность ингаляционного применения илопроста у детей в возрасте 4,5–17,7 года с легочной артериальной гипертензией (12 больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией и 10 — с легочной артериальной гипертензией на фоне врожденного порока сердца). В течение 6 мес произошло улучшение функционального класса тяжести легочной гипертензии у 35% детей, снижение функционального класса тяжести легочной гипертензии у 15% детей, у половины детей изменений не наблюдалось. В дальнейшем 64% пациентам было рекомендовано продолжение ингаляций илопроста.

Доза илопроста составляет 2,5–7,5 мкг на ингаляцию 6–9 раз в день. Однако данный режим дозирования вызывает затруднения у детей раннего возраста. Помимо ингаляционной, илопрост существует в пероральной и внутривенной формах. Влияние илопроста на долгосрочный прогноз остается еще недостаточно изученным.

При IV функциональном классе легочной артериальной гипертензии рекомендуется использовать эпопростенол.

Главный принцип рекомендуемой стратегии лечения следующий: чем тяжелее состояние пациента, тем рациональнее использовать парентеральную терапию, прежде всего эпопростенол, илопрост. В более легких случаях (при II функциональном классе, ранних признаках III функционального класса) могут успешно применяться антагонисты эндотелиновых рецепторов или ингибиторы фосфодиэстеразы-5.

Вероятно, имеет смысл использовать комбинацию разных препаратов, учитывая различные точки приложения и возможность воздействовать на разные звенья патогенеза легочной гипертензии, однако этот вопрос пока еще только изучается. Некоторые пилотные исследования подтверждают целесообразность такой тактики, изучение эффективности и безопасности различных комбинаций лекарственных препаратов при легочной гипертензии проводится очень активно. Одной из наиболее сложных проблем при этом представляется суммирование побочных эффектов препаратов, которые, как правило, достаточно агрессивны для организма и в комбинации часто обуславливают неблагоприятный профиль безопасности. В настоящее время вопросы выбора сочетания препаратов и оптимальных сроков начала комбинированной терапии остаются открытыми. В ряде исследований продемонстрирована перспективность комбинирования илопроста и бозентана, а также силденафила и эпопростенола [18, 19].

Хирургические методы лечения легочной гипертензии

Межпредсердное шунтирование. Замечено, что открытое овальное окно у больных с высокой легочной гипертензией улучшает прогноз заболевания и увеличивает продолжительность жизни. Данные клинические наблюдения подтверждаются в эксперименте путем хирургической атриосептостомии [20]. Балонная атриальная септостомия показана при IV функциональном классе легочной артериальной гипертензии с правожелудочковой недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной терапии, и при синкопальных состояниях [21].

Трансплантация легкого. Трансплантация легкого проводится при неэффективности медикаментозного лечения. В большинстве случаев, для снижения давления в легочной артерии достаточно пересадки одного легкого. Двухлетняя выживаемость при трансплантации легкого составляет 60%. В отдаленные сроки у 50% больных развивается облитерирующий бронхиолит (проявление хронической реакции отторжения). По последним данным, пятилетняя выживаемость при трансплантации составляет 45–50% [22].

Легочно-сердечная трансплантация. Проведение операции оправдано на конечных стадиях высокой легочной гипертензии, особенно при сочетании с врожденными пороками сердца [23]. На начальных стадиях заболевания даже успешно выполненная операция не увеличивает продолжительность жизни больных.

Таким образом, современная терапия легочной артериальной гипертензии уже сегодня дает возможность добиться значительного улучшения состояния больных детей. Разработка новых направлений в лечении легочной гипертензии, проведение рандоми-

зированных клинических исследований позволяет надеяться на появление и регистрацию новых лекар-

ственных препаратов, улучшающих клиническое течение и прогноз этого тяжелого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Galie N., Hoeper M., Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. P. 2493—2537.
2. Simonneau G., Robbins I., Beghetti M. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. P. S43—S54.
3. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry // *Am. J. Res. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 173. P. 1023—1030.
4. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Res. J.* 2007. Vol. 30. P. 104—109.
5. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. P. S40—S47.
6. Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M. et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study // *Ann. Intern. Med.* 1987. Vol. 107. P. 216—223.
7. Mereles D., Ehlken N., Kreuzer S. et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension // *Circulation.* 2006. Vol. 114. P. 1482—1489.
8. Bedard E., Dimopoulos K., Gatzoulis M.A. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. P. 256—265.
9. Berger S. Pulmonary Hypertension, Idiopathic: Follow-up <http://emedicine.medscape.com/article/1004828-followup> Updated: Mar., 2010.
10. Мартынюк Т.В., Коносова И.Д., Чазова И.Е. Современные подходы к медикаментозному лечению лёгочной гипертензии // *Consilium Medicum.* 2003. № 5. С. 293—300.
11. Herve P., Humbert M., Sitbon O. et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis // *Clin. Chest Med.* 2001. Vol. 22. P. 451—458.
12. Sitbon O., Humbert M., Jais X. et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 3105—3111.
13. Haworth S.G. The management of pulmonary hypertension in children // *Arch. Dis. Child.* 2008. Vol. 93. P. 620—625.
14. Barst R., Ivy D., Widlitz A.C. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 73. P. 372—382.
15. Rosenzweig E.B., Ivy D.D., Widlitz A. et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 46. P. 697—704.
16. Lammers A.E., Hislop A.A., Flynn Y., Haworth S.G. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension // *Heart.* 2007. Vol. 93. P. 739—743.
17. Ivy D.D., Doran A.K., Smith K.J. et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51. P. 161—169.
18. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Res. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 174. P. 1257—1263.
19. Simonneau G., Rubin L., Galie N. et al. Pulmonary Arterial Hypertension combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES) Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 149. P. 521—530.
20. Blanc J., Vouhe P., Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 623.
21. Kurzyna M., Dabrowski M., Bielecki D. et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension // *Chest.* 2007. Vol. 131. P. 977—983.
22. Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S. et al. Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation // *J. Heart Lung Transplant.* 2006. Vol. 25. P. 745—755.
23. Waddell T.K., Bennett L., Kennedy R. et al. Heart—lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome // *J. Heart Lung Transplant.* 2002. Vol. 21. P. 731—737.

Поступила 11.01.11