МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Лёгочная гипертензия у детей

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **I27.0/ I27.8/ I27.9**

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 5 лет)**

Возрастная категория: **Дети**

Год окончания действия: **NaN**

ID: **31**

Разработчик клинической рекомендации

- **Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России**
- **Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России»**
- **Российское общество неонатологов**
- **Союз педиатров России**

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

- Легочная гипертензия
- Легочная артериальная гипертензия
- Педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких
- Идиопатическая легочная артериальная гипертензия
- Ассоциированная легочная гипертензия
- Сердечно–легочная недостаточность

Список сокращений

АД – артериальное давление

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПС – врожденный порок сердца

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

иЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия

ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления

КТ – компьютерная томография

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛГ – легочная гипертензия

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно–резонансная томография

НМЗ – нервно-мышечные заболевания

ПЛГН – персистирующая легочная гипертензия новорожденных

СИ – сердечный индекс

Т6МХ – Тест 6–минутной ходьбы

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЗ – федеральный закон

ФК– функциональный класс

ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХОКГ – эхокардиография

BNP – мозговой натрийуретический пептид

mPAP\mSAP – отношение среднего давления в легочной артерии к среднему системному артериальному давлению

NO – оксид азота

NT–proBNP – N–терминальный мозговой натрийуретический пептид

Qp\Qs – соотношение индексов легочного и системного кровотока

PaO_2 – парциальной напряжение кислорода в артериальной крови

SaO_2 – насыщение артериальной крови кислородом

TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана

Термины и определения

Гипертензионная сосудистая болезнь легких – заболевание, проявляющееся ремоделированием легочной сосудистой стенки, повышением легочного сосудистого сопротивления **и давления в легочной артерии.**

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия – диагноз–исключение, означающий спорадический случай ЛАГ в отсутствии генетических, хромосомных аномалий или известных триггерных факторов, ассоциирующихся с риском развития ЛАГ.

Легочная гипертензия у детей – повышение среднего давления в легочной артерии ⩾ 25 мм рт. ст., определенное в покое методом катетеризации сердца у детей 3 месяцев и старше**.**

Легочная артериальная (прекапиллярная) гипертензия у **детей с бивентрикулярной гемодинамикой** – состояние, при котором среднее давление в легочной артерии, определенное методом катетеризации сердца, составляет ⩾ 25 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии < 15 мм рт. ст., а индекс легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед.Вуда\м^2.

Легочная артериальная (прекапиллярная) гипертензия у детей с универтрикулярной гемодинамикой – состояние, при котором среднее давление в легочной артерии ⩾ 15 мм рт. ст., индекс легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед. Вуда\м^2, а транспульмональный градиент давления ⩾ 6 мм рт. ст.

Наследственная легочная артериальная гипертензия – наличие у больного ЛАГ двух и более членов семьи с подтвержденным диагнозом ЛАГ или выявление у больного генетической мутации или хромосомной аномалии, ассоциирующейся с ЛАГ.

Посткапиллярная легочная гипертензия у **детей с бивентрикулярной гемодинамикой** – состояние, при котором среднее давление в легочной артерии, определенное методом катетеризации сердца, составляет ⩾ 25 мм рт. ст., а давление заклинивания легочной артерии ⩾ 15 мм рт. ст.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Легочная гипертензия у детей – хроническое, прогрессирующее заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом. Заболевание характеризуется пролиферативными изменениями легочной сосудистой стенки вплоть до полной облитерации просвета легочных сосудов, прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, присоединением правожелудочковой недостаточности и преждевременной гибелью больного [1-3, 12-16].

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

Легочная гипертензия 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 месяцев жизни [2, 3, 12, 14].

Легочная артериальная (прекапиллярная) гипертензия у де**тей с бивентрикулярной гемодинамикой** [1-3, 12-16]**.:**

- Среднее давление в легочной артерии ⩾ 25 мм рт.ст.;
- Индекс легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед. Вуда\м^2 ;
- Давление заклинивания легочной артерии < 15 мм рт.ст.

Легочная артериальная (прекапиллярная) гипертензия у детей с универтрикулярной гемодинамикой [1-3, 12-16]**:**

- Среднее давление в легочной артерии ⩾ 15 мм рт.ст.;
- Индекс легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед. Вуда\м^2;
- Транспульмональный градиент давления ⩾ 6 мм рт.ст.

Посткапиллярная легочная гипертензия у **детей с бивентрикулярной гемодинамикой** [1-3, 12-16]**:**

- Среднее давление в легочной артерии ⩾ 25 мм рт.ст.;
- Давление заклинивания легочной артерии ⩾ 15 мм рт.ст.

Педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких [2, 4-6,12, 14]

- Повышение среднего давления в легочной артерии ⩾ 25 мм рт. ст., индекса легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед Вуда/м^2 у детей с бивентрикулярной гемодинамикой без лево–правого внутрисердечного шунта крови;
- Повышение среднего давления в легочной артерии ⩾ 15 мм рт. ст., индекса легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед Вуда/м^2 и\или транпульмонального градиента ⩾ 6 мм рт. ст. у пациентов после кавапульмонального анастомоза без дополнительного источника легочного кровотока или операции Фонтена..

1.2 Этиология и патогенез

Легочная гипертензия у детей (ЛГ) – это гетерогенное многофакторное состояние, которое может осложнять большой спектр заболеваний, включая врожденные и приобретённые пороки сердца, системные заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ инфекцию, портальную гипертензию, патологию щитовидной железы, болезни накопления, гемоглобинопатии, заболевания органов дыхания, либо быть самостоятельным, изолированным заболеванием [1, 12-17]. В отличие от взрослых больных у детей заболевание имеет клинические, патогенетические и гемодинамические особенности, в основе которых фундаментальные отличия растущего и уже сформированного организма. Легочный органогенез и ангиогенез находятся в строгой взаимосвязи. Любые нарушения формирования, роста и развития легочной ткани могут сопровождаться нарушением

формирования и легочной сосудистой стенки. Так же изменения структуры и функции легочных сосудов неизменно сопровождаются периваскулярными нарушениями структуры альвеолярной ткани [12, 14-17]. ЛГ у детей ассоциируется с рядом генетических и хромосомных аномалий (ассоциацией *VACTERL*, сидром *CHARGE*, синдром Поланда, синдром Адамса–Оливера, трисомия 13, 18, 21, синдром Ди Джорджа, синдром Нунана, болезнь фон Реклингаузена, синдром *Dursun*, синдром Канту, нейрофиброматоз, аутоиммунный полиэндокринный синдромом, болезнь Гоше, гликогенозы, митохондриальные заболевания) [1,12,14, 18-20].

В случае, когда взаимосвязь синдрома легочной гипертензии и выявленного заболевания установлена, состояние расценивается как *ассоциированная* легочная гипертензия. Если проведенное обследование не позволяет выявить причину, обусловившую развитие заболевания, состояние может быть расценено как *идиопатическая* легочная гипертензия [1,13].

Диагноз иЛАГ – диагноз–исключение, означающий спорадический случай ЛАГ в отсутствие генетических, хромосомных аномалий или известных триггерных факторов, ассоциирующихся с риском развития ЛАГ[1].

При наличии у больного ЛАГ двух и более членов семьи с подтвержденным диагнозом ЛАГ или выявлении у больного генетической мутации, ассоциирующейся с ЛАГ, заболевание расценивается как наследственная форма ЛАГ [1,13].

По данным международного регистра педиатрической легочной гипертензии, среди всех зарегистрированных случаев ЛГ у детей, у 88% пациентов диагностирована ЛАГ. Последняя в 57% случаев представлена идиопатическими и наследственными формами, в остальных – ассоциированными формами. В подавляющем числе (более 85%) ассоциированные формы были представлены ЛАГ, осложнившей течение врожденных пороков сердца (ЛАГ–ВПС), в 12% – ЛАГ, ассоциированные с заболеваниями легких и гипоксемией, в 1% случаев установлена тромбоэмболическая ЛГ, еще реже – остальные группы [1, 12, 14, 17, 21, 22].

В Российской Федерации, в странах СНГ и странах «третьего мира» свыше 70% ЛАГ наблюдается у детей с ВПС, у которых либо вообще не выполнялась коррекция порока, либо она была выполнена поздно и не привела к регрессу ЛАГ[1, 3, 6, 11] .

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 *BMPR2*, кодирующего 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. Пораженные мутацией в гене BMPR2 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 активинподобную киназу 1 типа (*ALK1), endoglin (ENG*) выявлена в случаях наследственной геморрагической телеангиоэктазии, ассоциирующейся с тяжелой злокачественной ЛАГ. Ведется поиск генетического субстрата у больных с ассоциированными формами ЛАГ [12-16, 23-26].

ЛАГ – 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 с нарушающих функцию эндотелиальных клеток легочных сосудов, тромботическими поражениями in situ, развитием диффузного артериита [1, 12, 13].

Основным патогенетическим механизмом ЛГ является нарушение регуляции тонуса мышечного слоя сосудов легких, вызванное эндотелиальной дисфункцией. Развитие последней включает несколько путей: снижение выработки эндотелиальными клетками

медиаторов вазодилатации простациклина и оксида азота, а также повышенная продукция мощного вазоконстрикторного пептида эндотелина–1 [1, 12, 13].

Патологические изменения затрагивают преимущественно дистальные легочные артерии (менее 500 μм в диаметре) с вовлечением всех слоев сосудистой стенки, включая гиперплазию интимы, гипертрофию гладких мышечных клеток, фиброз адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов и тромботические повреждения in situ. Специфические повреждения артерий и артериолл легких, известные как артериопатия при ЛГ, приводят к затруднению кровотока в них, а в ряде случаев к полной облитерации просвета сосудов. В тяжелых случаях структурные изменения затрагивают до 80% легочных артерий мелкого калибра, что неизменно ведет к значительному увеличению легочного сосудистого сопротивления [27-32].

1.3 Эпидемиология

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

В странах, где помощь пациентам с ЛГ централизована, распространенность ее значительно варьирует в зависимости от региона, возраста и пола популяции, составляя от 15 до 50 на 1 000 000 взрослого населения и от 2,2 до 15,6 на 1 000 000 детей. В отличие от взрослой популяции, где соотношение лиц женского и мужского пола склоняется в сторону значительного преобладания женщин, варьируя от 1,0:1,7 до 1:3,4, в детской популяции данных различий не наблюдается: соотношение мальчиков и девочек равно. Тенденция к преобладанию лиц женского пола появляется в пубертатном возрасте, когда это соотношение составляет 1:1,4 [21, 22, 33, 34, 35]. Идиопатическая ЛАГ встречается от 0,7 до 4,4 на 1000 000 детей и от 5,9 до 25 на 1000 000 взрослых. Распространенность ЛАГ, ассоциированной с ВПС, составляет 2,2 – 15,6 на 1000 000 детей и 1,7 – 12 на 1000 000 взрослых. При этом до 50% всех пациентов имеют синдром Эйзенменгера [13, 33, 34]. Во взрослой популяции легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких встречается редко, при ХОБЛ до 1,1% случаев [13]. 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 этой группе в период новорожденности [15,16, 17].

В соответствии с определением редкого заболевания в ч.1 ст.44 ФЗ № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.01.2011 г. ЛАГ является редким (орфанным) заболеванием. Легочная (артериальная) гипертензия идиопатическая (первичная) – код МКБ–10: I27.0, включена в п. 23 "Перечня жизнеугрожающих и хронических, прогрессирующих, редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности» Постановления Правительства РФ от 26.04.2012 N 403 "О порядке ведения федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими, прогрессирующими, редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента»

1.4 Кодирование по МКБ–10

I27 — Другие формы легочно–сердечной недостаточности

I27.0 — Легочная (артериальная) гипертензия идиопатическая (первичная)

I28.8 — Другие уточненные болезни легочных сосудов

I28.9 — Болезнь легочных сосудов неуточненная

I27.8 – Другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности

1.5 Примеры диагнозов

1. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия I 27.0. Недостаточность трёхстворчатого клапана. Недостаточность клапана лёгочной артерииI. Хроническая сердечная недостаточность II Б, ФК III . Функциональный класс ЛГ III.
2. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденным пороком сердца I28.8. Дефект межжелудочковой перегородки. Синдром Эйзенменгера. Состояние после операции суживания легочной артерии. Недостаточность трёхстворчатого клапана. Недостаточность клапана лёгочной артерии. Хроническая сердечная недостаточность II А, ФК II-III . Функциональный класс ЛГ II.
3. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с портальной гипертензией (порто–пульмональная легочная артериальная гипертензия) I28.8. Состояние после операции атриосептостомии. Хроническая сердечная недостаточность . Функциональный II Б, ФК III. Функциональный класс ЛГ IV.

1.6 Классификация

ЛГ может быть самостоятельным заболеванием либо синдромом, осложняющим большой спектр состояний. Первая клиническая классификация легочной гипертензии, предложенная Всемирной организацией здравоохранения в 1973 г, включала только 2 категории: первичная и вторичная легочная гипертензия. За прошедшие сорок лет произошли значительные изменения в понимании этиологии и патофизиологии, а также клинических различий разных вариантов ЛГ. В 2013 г. в Ницце (Франция) на V всемирном симпозиуме по ЛГ принята модифицированная классификация ЛГ, включающая пять групп и 27 подгрупп (Табл.1) [13, 36].

Таблица 1 *Клиническая классификация легочной гипертензии (Nice , 2013)*

Легочная артериальная гипертензия
1.1 Идиопатическая ЛАГ
1.2 Наследственная ЛАГ 1.2.1 *BMPR2* 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 *EIF2AK4* 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 заболеваними 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, сегментальная ЛГ

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

В 2011 г. на международной конференции в Панаме, посвященной проблеме ЛГ у детей, был предложен термин «педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких» и представлена первая клиническая классификация ЛГ у детей, включающая десять основных групп и более 100 подгрупп (Табл. 2) [37]. Педиатрическая классификация *не* ориентирована на выбор метода лечения. Нозологии объединены в группы на основании общих патогенетических и патофизиологических признаков. Цель ее – систематизировать выраженную гетерогенность легочной гипертензии во всех возрастных категориях от внутриутробного периода до подросткового возраста, улучшить понимание патогенеза и патофизиологии заболевания, тем самым облегчить сложную задачу диагностического поиска у ребенка с выявленной легочной гипертензией. Панамская классификация ЛГ представлена в табл. 2.

Таблица 2. *Основные группы педиатрической гипертензионной сосудистой болезни легких (Panama, 2011)*

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

Функциональная классификация легочной гипертензии по 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 [1, 38].

2. Диагностика

- Диагноз ЛГ может быть заподозрен на основании данных анамнеза, включая семейный, оценки жалоб пациента и родителей, результатов физикального обследования, ЭКГ, эхокардиографии, рентгенографии грудной клетки [1,2, 12, 16, 2-6, 39-42].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- Диагностика ЛГ требует проведения ряда исследований, направленных на выявление ее критериев, установление возможной причины возникновения, определение клинического класса, оценку степени функциональных и гемодинамических нарушений до назначения специфической терапии [1,2, 12, 16, 2-6, 39-42].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- Все дети с предполагаемым или установленным диагнозом «легочная гипертензия» должным быть направлены для обследования в специализированный центр лечения ЛГ [1,2, 12, 16, 2-6, 39-42].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – C).

2.1 Жалобы и анамнез

- При сборе анамнеза и жалоб рекомендуется расспросить ребенка и/или его родителей о наличии у него одышки, утомляемости, снижения переносимости физических нагрузок [1,2, 12, 16, 2-6, 39-42].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- При сборе анамнеза и жалоб рекомендуется расспросить ребенка и/или его родителей о наличии у него головокружений, обмороков, провоцируемых физической нагрузкой, кашля, кровохарканья, болей в грудной клетке, перебоев в ритме сердца, сердцебиения [1,2, 12, 16, 2-6, 39-42].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано уточнять наличие у ребенка заболеваний, ассоциирующихся с развитием ЛГ [1,2, 12, 16, 2-6, 39-42].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- В случае ЛАГ, ассоциированной с ВПС, рекомендовано расспросить родителей ребенка проводилась ли оперативная коррекция порока, ее тип, степень ЛГ до и после операции [2-7,11].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- При сборе анамнеза и жалоб рекомендуется расспросить родителей ребенка о проживании с раннего возраста в условиях высокогорья [1,12-17].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- При сборе анамнеза и жалоб рекомендуется расспросить родителей ребенка о наличии ЛГ у родственников 1–2 степени родства [1,15, 16, 23].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

2.2. Физикальное обследование

- При физикальном обследовании рекомендуется провести общий осмотр, оценить состояние кожных покровов, слизистых, подкожно–жировой клетчатки, лимфоузлов, определить тонус мышц, оценить форму грудной клетки, исключить наличие костных

деформаций, определить частоту дыхания, провести перкуссию и аускультацию легких, определить характеристики верхушечного и сердечного толчка, перкуторно определить границы сердца, провести аускультацию сердца, определить частоту сердечных сокращений, оценить ритм тонов сердца, наличие или отсутствие шумов, осмотреть, пропальпировать шейные вены, определить пульсацию на верхних и нижних конечностях, определить артериальное давление на руках и ногах, провести пальпацию и перкуссию живота, оценить диурез [1,2, 12, 16, 2-6, 39-42].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – C).

Комментарии: *При физикальном обследовании следует обратить внимание на отставание в физическом и психомоторном развитии, на цвет кожных покровов, наличие цианоза, изменение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин в виде «часовых стекол»; на расширенные и наполненные вены шеи в клиноположении и ортостазе; на положительный венный пульс; на изменение формы грудной клетки («бочкообразная» грудная клетка, сердечный горб); на усиленный, разлитой сердечный толчок, расширение границ относительной сердечной тупости; усиление, акцент II тона над легочной артерией; диастолический шум относительной недостаточности клапана легочной артерии (шум Грехема–Стилла); систолический шум трикуспидальной недостаточности; шум артерио-венозного сброса крови при системно-легочных шунтах, на увеличение печени, асцит, похолодание конечностей, периферические отеки.*

2.3. Лабораторная диагностика

- Регулярные стандартные гематологические и биохимические тесты, оценка газов крови, уровня лактата, оценка функции щитовидной железы рекомендованы всем больным с ЛГ [12-17, 43].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- Скрининг на ВИЧ, маркеры гепатита строго рекомендованы [12-17].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- Для исключения ассоциированных форм, вторичных к аутоиммунным заболеваниям, включая системные заболевания соединительной ткани рекомендовано проведение иммунологических тестов, включая определение уровня С–реактивного протеина, ревматического фактора, антинуклеарного фактора, антител к ядерным антигенам, экстрагированным антигенам ядра, одно– и двуспиральной ДНК, антифосфолипидных антител, CH50 комплемент (C3, C4) [12-17].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- Рекомендовано определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови для исключения нарушения метаболизма кислорода в периферических тканях у пациентов с иЛАГ [15-17].

Класс убедительности рекомендаций IIb (Уровень доказательности – C).

- Определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N–терминального мозгового натрийуретического пептида (NT–proBNP) рекомендовано для оценки тяжести и прогноза заболевания, ответа на проводимую у больных с ЛГ терапию) [12-17, 43-49].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

Комментарии: *Значение BNP выше 130 пк/мл у больных ЛАГ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, включая необходимость трансплантации легких и риском летального исхода. Уровень NT–proBNP выше 1664 пг/мл является прогностически неблагоприятным*.

- 1 Определение циркулирующих эндотелиальных клеток может быть полезно при стратификации риска и оценке степени прогрессирования заболевания и ответа на проводимую терапию у детей с ЛАГ[43,50].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности – B).

- Регулярная оценка насыщения артериальной крови кислородом *(SaO_2)* рекомендована всем больным с ЛГ [12-17, 43, 49].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – C).

Комментарии: *Снижение* SaO_2 *ниже 94% по данным пульсоксиметрии в покое может означать формирование вено–артериального сброса при системно–легочных шунтах. Это возможно также при увеличении объема функционального мертвого пространства (вентилируемые, но не перфузируемые участки легочной ткани) у больных с иЛАГ, состоянии после ТЭЛА (вследствие массированного поражения легочных сосудов), правожелудочковой недостаточности. Кроме того, определенная степень цианоза у больных с иЛАГ и ТЭЛА может определяться шунтированием крови через обильно развивающиеся анастомозы.*

- Генетическое исследование и консультация генетика рекомендованы больным с иЛАГ и наследственной ЛАГ для определения молекулярно-генетического варианта и проведения стратификации риска заболевания [12-16, 23-26].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности – C).

- Рекомендовано генетическое исследование родственников 1 степени родства больных с моногенными формами наследственной ЛАГ с целью наиболее ранней диагностики и стратификации риска заболевания ЛАГ [12-16, 23-26]. 1

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- Рекомендован регулярный неинвазивный скрининг бессимптомных носителей генетической мутации, ассоциированной с ЛАГ, включающий проведение ЭКГ, ЭХОКГ, определения уровня BNP или NT–proBNP [12-16, 23].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности – B).

- При появлении у родственника больного наследственной ЛАГ клинических признаков и симптомов, ассоциирующихся с ЛГ, рекомендовано немедленно начать обследование для своевременной диагностики заболевания [12-16, 23].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- Родственники больного с генетическим синдромом, ассоциирующимся с ЛАГ должны быть информированы о признаках заболевания для как можно более раннего его выявления [12-16, 23].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

2.4. Инструментальная диагностика

- %% 2 Электрокардиография (ЭКГ) рекомендована во всех случаях подозрения на ЛГ, а также в процессе динамического наблюдения за больными с уже установленным диагнозом [1,2, 12-17, 52-54].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

Комментарии: *При проведении ЭКГ следует обращать внимание на наличие признаков гипертрофии правого предсердия, правого желудочка, нарушения ритма и проводимости.*

- Проведение рентгенографии органов грудной клетки рекомендовано больным с ЛГ для исключения сочетанной бронхолегочной патологии и при подозрении на тромбоэмболическую легочную гипертензию, кифосколиоз [1, 17, 55, 566].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

Комментарии: *При проведении рентгенографии следует обращать внимание на патологические изменения, включающие повышение прозрачности легочных полей на периферии за счет обеднения легочного рисунка; выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, которые формируют в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца; расширение корней легких; увеличение правых отделов сердца.*

- Эхокардиография (ЭХОКГ) строго рекомендована как метод скрининга на наличие легочной гипертензии [1-5, 12-17].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

Комментарии: *Скрининг на наличие ЛГ должен проводится всем пациентам с прогрессирующей одышкой, снижением толерантности к физической нагрузке, синкопе не установленного генеза, пациентам с заболеваниями, ассоциирующимися с ЛГ (ВПС, системные заболевания, серповидно–клеточная анемия, портальная гипертензия, болезни легких, ВИЧ, тромбоэмболии, прием аноректиков и т.д.), выявленной мутацией BMPR2, ACFRL1, ENG, SMAD9, CAVI1, KCNR3, TBX4, случаях ЛГ у родственников 1–2 степени родства, детям с БЛД, зависимым от кислорода в 36 недель постконцептуального возраста, родившихся с задержкой внутриутробного развития плода, находящихся на домашней кислородотерапии, задержкой прибавки массы тела, несмотря на адекватную калорийность питания.*

- ЭХОКГ рекомендована как неинвазивный инструмент для мониторинга за состоянием внутрисердечной гемодинамики, оценки морфологии и функции правого желудочка [1-5, 12-17, 57-61].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

Комментарии: *При проведении ЭХОКГ следует оценить форму, линейные размеры, объем, толщину миокарда правого желудочка, размеры правого предсердия; определить давление в легочной артерии с учетом давления в правом предсердии и градиента давления в выводном тракте правого желудочка; оценить систолическую функцию правого желудочка: фракцию выброса правого желудочка, фракцию изменения площади правого желудочка, систолическую экскурсию фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE); оценить диастолическую функцию правого желудочка; определить вероятную этиологию ЛГ (врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, кардиты и т.д.). Дополнительными показателями, свидетельствующими о наличии ЛГ, являются увеличение размеров и формы правого предсердия, увеличение объема, размеров, толщины миокарда правого желудочка, изменение формы правого и левого желудочков с отклонением межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка и формирование его D–формы, расширение ствола легочной артерии и ее ветвей, изменение паттерна кровотока в легочной артерии, укорочение времени изгнания правого желудочка. Эхокардиографические критерии легочной гипертензии представлены в табл.3.*

Таблица. 3 *Эхокардиографические критерии легочной гипертензии [2]*

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

[1] СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

[2] $V_{тк\ регургитации}$ – скорость кровотока трикуспидальной регургитации

Основные показатели, расчет которых необходимо проводить при трансторакальной ЭХОКГ у детей с ЛГ:

- Рекомендован расчет систолического давления в легочной артерии по пиковому транстрикуспидальному систолическому градиенту давления [1-3, 12-17, 57-61].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- Рекомендован расчет среднего и диастолического давления в легочной артерии по пиковому и среднему градиенту пульмональной регургитации [1-3, 12-17, 57-61].

Класс убедительности рекомендаций IIa **(Уровень доказательности – C).**

- Для оценки систолической функции правого желудочка рекомендовано определение систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (*TAPSE)* [1-3, 12-17, 62, 63].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- Рекомендовано определение индексов глобальной и локальной деформации миокарда правого желудочка [12-16, 58].

Класс убедительности рекомендаций IIb **(Уровень доказательности – C).**

- Для оценки систолической и диастолической функции правого желудочка

рекомендовано определение объемов правого желудочка [12-16, 58].

Класс убедительности рекомендаций IIb **(Уровень доказательности – C).**

- Для оценки систолической и диастолической функции правого желудочка рекомендовано определение Tei–индекса правого желудочка [12-16, 58].

Класс убедительности рекомендаций IIb **(Уровень доказательности – C).**

- Для оценки систолической и диастолической функции правого желудочка рекомендовано проведение тканевого допплеровского исследования правого и левого желудочков [12-16, 58].

Класс убедительности рекомендаций IIa **(Уровень доказательности – B).**

- Рекомендовано определение соотношения диаметров правого и левого желудочков [12-16, 58].

Класс убедительности рекомендаций IIa **(Уровень доказательности – C).**

- Рекомендовано определение времени ускорения систолического кровотока в стволе легочной артерии [12-16, 58].

Класс убедительности рекомендаций IIb **(Уровень доказательности – C).**

- Рекомендовано определение наличия перикардиального выпота [12-16, 58].

Класс убедительности рекомендаций IIb **(Уровень доказательности – C).**

- Рекомендовано определение размеров правого предсердия [12-16, 58].

Класс убедительности рекомендаций IIb **(Уровень доказательности – C).**

Трансторакальная ЭХОКГ является основным методом скрининга на наличие ЛГ. Исследование необходимо повторять каждые 3–6 месяцев после инициации специфической терапии; у нестабильных и симптомных больных – так часто, как необходимо [1, 12-16, 58].

Класс убедительности рекомендаций I **(Уровень доказательности – B).**

- Детям старше 7 лет рекомендовано проведение теста 6–минутной ходьбыдо начала терапии и при динамическом наблюдении 1 раз в 3–6 месяцев [1, 12-16, 64].

Класс убедительности рекомендаций I **(Уровень доказательности – B).**

- У пациентов с ФК ниже III для мониторинга факторов риска, определения ответа на терапию и прогноза заболевания рекомендовано проведение кардиопульмонального нагрузочного теста (тредмил–тест или велоэргометрия) до начала терапии и при динамическом наблюдении 1 раз в 3–6 месяцев [1, 12-16, 64]**.** 2%%

Класс убедительности рекомендаций I **(Уровень доказательности – B).**

- До начала специфической терапии больным с ЛГ рекомендована катетеризация полостей сердца (с измерением давления и определением сатурации крови в правом предсердии, правом желудочке и легочной артерии, измерением давления заклинивания легочной артерии, а по показаниям – с определением сатурации крови и измерением давления в аорте и левом желудочке) и расчет основных показателей гемодинамики (сердечных

индексов большого и малого кругов кровообращения, эффективного кровотока, величины внутрисердечного шунтирования крови, индексов системного и легочного сосудистых сопротивлений) для подтверждения наличия ЛГ, определения ее гемодинамического типа (прекапиллярная, посткапиллярная) и степени тяжести (Табл.4) [2–4, 11-17, 65, 66, 67].

Класс убедительности рекомендаций I **(Уровень доказательности – B)**.

Таблица 4. *Гемодинамическая классификация легочной гипертензии [13]*

Определение	**Характеристики**
Легочная гипертензия (ЛГ)	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. СИ нормальный или снижен
Прекапиллярная ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ИЛСС > 3 Ед. Вуда\м^2 ДЗЛА < 15 мм рт. ст. СИ нормальный или снижен
Посткапиллярная ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≥ 15 мм рт. ст. СИ нормальный или снижен
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДПГ < 7 мм рт. ст. ИЛСС ≤ 3 Ед. Вуда\м^2
Комбинированная пре– и посткапиллярная ЛГ	ДПГ ≥ 7 мм рт. ст. ИЛСС > 3 Ед. Вуда\м^2

ДЛА – давление в легочной артерии

СИ – сердечный индекс

ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

ДПГ – диастолический пульмональный градиент (диастолическое ДЛА минус ДЗЛА)

- %% 8 Проведение теста на вазореактивность рекомендовано больным с ЛГ. В отсутствии противопоказаний катетеризация полостей сердца и тест на вазореактивность должны проводиться до начала терапии для определения тактики медикаментозного и хирургического лечения, определения прогноза заболевания, необходимости назначения специфической вазодилятирующей терапии [2–4, 11-17, 65, 66, 67]**.**

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

Комментарии: *Тест состоит в определении основных показателей гемодинамики в ответ на введение короткодействующих вазодилататоров, включая дыхание кислородом, подачу в дыхательную смесь оксида азота и ингаляцию илопроста.*

Острый тест на вазореактивность у пациентов без значимого системно–легочного шунта крови (Qp\Qs=1) считается положительным, если в ответ на введение вазодилятаторов среднее давление в легочной артерии и соотношение индексов легочного и системного сосудистых сопротивлений снижается более чем на 20% при отсутствии снижения сердечного выброса [3, 23].

Острый тест на вазореактивность у пациентов с ВПС и системно–легочным шунтом крови (Qp\Qs > 1,5:1) считается положительным, если в ответ на введение вазодилятаторов достигается разница (давление в легочной артерии ниже системного) по систолическому, диастолическому и среднему давлению в легочной и системной артериях ⩾ 10 мм рт. ст.

Использование антагонистов кальциевых каналов и аденозина при остром тесте на вазореактивность у детей не рекомендовано. 8%%

- Ультразвуковое исследование брюшной полости рекомендовано всем больным с ЛГ неясной этиологии для исключения заболеваний печени, выявления признаков портальной гипертензии, уточнения степени застойных явления по большому кругу кровообращения, в т.ч признаков асцита [1, 12-16].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – C)

- Магнитно–резонансная томография сердца рекомендована больным с ЛГ для оценки анатомии и функции правого желудочка, включая оценку размеров, формы, массы миокарда правого желудочка [1-3, 12-17, 68].

Класс убедительности рекомендаций I **(Уровень доказательности – B).**

- Компьютерная томография высокого разрешения рекомендована больным с ЛГ для детальной оценки анатомии легких, легочных сосудов и средостения [1-3, 12-17, 68]**.**

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

Комментарии: *Исследование проводится для исключения интерстициальных, лимфопролиферативных заболеваний легких, ТЭЛА, веноокклюзионной болезни. Характерные изменения в виде медиастинальной и корневой аденопатии, центролобулярных очаговых пятен, фокусных полей в виде «матового стекла», септальных линейных или очаговых затемнений у пациента с ЛГ, не поддающейся общепринятой терапии, позволяют заподозрить легочный капиллярный гемангиоматоз.*

- Контрастная компьютерная томографическая ангиография легких рекомендована больным с ЛГ для оценки структуры, анатомии и особенностей гемодинамики легочного сосудистого русла] [1-3, 12-17, 68].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

- Вентиляционно–перфузионная сцинциграфия легких рекомендована всем больным с ЛГ неясной этиологии для исключения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [1-3, 12-17].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности – C).

- Полисомнография рекомендована для уточнения необходимости в кислородотерапии в ночное время [17].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – C).

2.5. Иная диагностика

- Биопсия легких не является обязательным методом исследования у больных ЛГ [1-3, 12-16].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности – B).

Комментарии: *Биопсия легких может быть рекомендована при подозрении на наличие интерстициальных заболеваний легких, концентрической и альвеолярной дисплазии, вено–окклюзионной болезни; капиллярного гемангиоматоза*.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

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.

Выбор тактики лечения ЛГ у детей определяется тяжестью заболевания и требует комбинации тактических решений, включающих [1-3, 12-17, 69-70]:

1. общие рекомендации по коррекции образа жизни, методам физической и психологической реабилитации, вакцинации;
2. поддерживающую медикаментозную терапию ЛГ – коррекцию гипоксемии, ацидоза, обезболивание, седацию, антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, инотропные препараты; меры, направленные на коррекцию ассоциированного заболевания;
3. специфическую терапию ЛАГ, включающую медикаментозную вазодилатирующую и антипролиферативную терапию и хирургические методы лечения.

Общие рекомендации для больных с легочной гипертензией

Для всех больных с ЛГ актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания.

- Независимо от причины ЛГ, всем больным рекомендовано ограничение интенсивности физических нагрузок, исключение соревновательных видов спорта [1-3, 12-17, 69-70].

Класс убедительности рекомендаций I (уровень доказательности – 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 [1-3, 12-17, 69-70].

Класс убедительности рекомендаций I (уровень доказательности – C).

- Детям с I-IIФК ЛГ рекомендованы легкие аэробные физические нагрузки под контролем самочувствия [1-3, 12-17, 69-70].

Класс убедительности рекомендаций I (уровень доказательности – C).

- Детям с ЛГ не рекомендованы силовые виды спорта, анаэробные и изометрические нагрузки [1-3, 12-17, 69-70].

Класс убедительности рекомендаций I (уровень доказательности – C).

- Независимо от причины ЛГ, всем больным рекомендована психологическая поддержка и реабилитация [1-3, 12-17, 69-70].

Класс убедительности рекомендаций I (уровень доказательности – C).

- Рекомендовано избегать и\или предупреждать развитие болевого синдрома любой этиологии у больных с ЛГ. Беспокойные пациенты при этом могут нуждаться в дополнительной седации [1-3, 12-17, 69-70].

Класс убедительности рекомендаций I (уровень доказательности – C).

- Всем больным с ЛГ р*екомендована плановая вакцинация,* в том числе против гриппа, респираторно–синцитиального вируса и коклюша, а также против пневмококковых инфекций, которые могут привести к обострению ЛГ и повысить частоту осложнений и смертность [1-3, 12-17, 69-70].

Класс убедительности рекомендаций I (уровень доказательности – C).

Комментарии: *В случае возникновения респираторных заболеваний терапия должна быть достаточно активной, чтобы минимизировать или предупредить повышение реактивности легочных сосудов вследствие вентиляционно–перфузионных нарушений и/или гипоксемии. Активная жаропонижающая терапия в случае лихорадки должна предупредить развитие метаболических нарушений. Любое инфекционное заболевание должно рассматриваться как фактор риска легочного гипертензивного криза, специфическая терапия на этом фоне должна быть максимальной.*

- Рекомендована своевременная консультация девочек подростков, больных ЛГ, о вероятных рисках, ассоциирующихся с беременностью и родами, а также о возможности безопасной контрацепции [1-3, 12-17, 69-70].

Класс убедительности рекомендаций I (уровень доказательности –B).

- Детям с ЛГ рекомендовано путешествовать авиатранспортом только в стабильном и компенсированном состоянии [1-3, 12-17, 69-70]**.**

Класс убедительности рекомендаций I (уровень доказательности – C).

Поддерживающая терапия легочной гипертензии

- Кислородотерапия рекомендована больным при всех формах ЛГ, когда наблюдается стойкое снижение SaO2 < 92% или PaO_2 < 60 мм рт. ст. При хронической гипоксемии рекомендована продолжительная кислородотерапия [1-3, 12-17, 69-71]

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности – 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 SaO2 >93% (при подозрении на ЛГ), >95% (при подтвержденной ЛГ) [1-3, 12-17, 69-71].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности – B).

- Кислородотерапия рекомендована пациентам с гипоксемией во время авиаперелета или постоянно проживающим в высокогорье [1-3, 12-17, 69-70].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности – B).

Комментарии: *Увлажненный кислород целесообразно назначать постоянно при хронической гипоксемии, периодически - в случаях отсутствия хронической гипоксемии, при доказанной десатурации после физической нагрузки или в ночное время. 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, 12-17, 69-70].

Класс убедительности рекомендаций I (уровень доказательности –B).

Комментарии: *Ингаляции оксида азота в настоящее время являются терапией первой линии при острой легочной гипертензии, но не используются в качестве метода постоянной терапии. Ингаляции оксида азота снижают потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации, особенно у недоношенных детей с 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.*

- Пациентам с тяжелой легочной гипертензией: выраженной гипоксемией, низким сердечным выбросом и тяжелой сердечной и\или дыхательной недостаточностью, при неэффективности медикаментозной терапии, для предупреждения необратимых

изменений в органах и тканях показана процедура экстракорпоральной мембранной оксигенации [1-3, 12-17, 69-71].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности – B).

Антикоагулянты и дезагреганты

- Длительное применение Варфарина (код АТХ– b01aa03) рекомендовано больным с прогрессирующей идиопатической и наследственной ЛАГ, хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, у пациентов с низким сердечным выбросом и у больных с состояниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией [1-3, 12-17, 69].

Класс убедительности рекомендаций IIa (уровень доказательности – B).

Комментарии: *начальная доза у детей составляет 0,2 мг/кг/сут при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг/сут - при нарушении функции печени. Дальнейший режим дозирования устанавливается индивидуально под контролем МНО, целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) составляет* 2,0–2,5.

- 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 (например, Ацетилсалициловую кислоту – код АТХ–a01ad05).

Класс убедительности рекомендаций IIb (уровень доказательности – C).

Комментарии: *Предпочтительно использование специальных форм Ацетилсалициловой кислоты, покрытых кишечнорастворимой оболочкой в дозе от 2 до 4 мг/кг/сутки. Следует соблюдать осторожность при одновременно проводимой антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии, или при сильных менструальных кровотечениях. Максимальная суточная доза 100 мг в сутки.*

- Применение антикоагулянтов **не рекомендовано** детям с наследственной геморрагической телеангиэктазией и портопульмональной гипертензией.

Класс убедительности рекомендаций III (Уровень доказательности C)

Диуретики

- Диуретики рекомендованы больным с ЛГ и клиническими проявлениями правожелудочковой недостаточности. Наиболее рациональным является применение петлевого диуретика фуросемида (код АТХ–c03ca01) в дозе 0,5 – 4 мг/кг в сутки, а также гидрохлоротиазида в дозе 1–4 мг/кг в сутки (код АТХ – c03aa03).

Класс убедительности рекомендаций IIb (Уровень доказательности C)

- Блокатор рецепторов минералокортикоидов спиронолактон (код АТХ – c03da01) 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 в сутки.

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности C) [1-3, 12-17, 69].

Комментарии: *Дозы препаратов должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения системного артериального давления. Диуретическая терапия должна сопровождаться регулярным контролем уровня калия и креатинина в крови.*

Сердечные гликозиды и инотропные препараты

Ремоделирование правого желудочка со снижением его систолической функции при ЛАГ является одним из важнейших механизмов развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

- *Дигоксин* (код АТХ–c01aa05) у больных с ЛАГ и предсердными тахиаритмиями рекомендован только для контроля за частотой ритма [1-3, 12-17, 69].

Класс убедительности рекомендаций IIb **(Уровень доказательности С)**.

- В случаях декомпенсации заболевания у больных ЛГ *рекомендовано* использование инотропных препаратов (Допамин Левосимендан) [1-3, 12-17, 69, 70].

Класс убедительности рекомендаций IIb (Уровень доказательности С)

Комментарии: *Добутамин (код АТХ– С01СА07) 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 ⩾ 7.5 мкг/кг/мин начинает проявляться большинство побочных явлений (особенно тахикардия).*

Левосимендан (код АТХ– с01сх08) 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 ХСН положительный инотропный и вазодилятирующий эффект приводит к увеличению силы сердечных сокращений и снижению как пред–, так и постнагрузки, не влияя при этом на диастолическую функцию. Эти положительные эффекты достигаются без значительного увеличения потребления миокардом кислорода. Препарат значительно снижает содержание эндотелина–1 у больных с ХСН. 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 внутривенном введение левосимендана в дозе 0,05–0,1 мкг\кг в минуту в течение 24–48 часов 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.

Специфическая терапия лёгочной артериальной гипертензии

Назначение ЛАГ–специфических патогенетически обоснованных препаратов с доказанным вазодилатирующим и антипролиферативным действием играет ключевую роль в терапии ЛАГ. Своевременность назначения специфической терапии ЛАГ определяет прогноз заболевания.

- До начала терапии ЛГ **рекомендовано** проведение катетеризации сердца для верификации диагноза ЛГ, определения ее гемодинамического типа (прекапиллярная, посткапиллярная) и степени тяжести [1-3, 12-17, 67].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности С).

- До начала ЛАГ-специфической терапии рекомендовано проведение стратификации риска, включающей анализ результатов теста на вазореактивность, гемодинамических и функциональных характеристик больного [1-3, 12-17, 67, 72-74].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности С).

- Блокаторы кальциевых каналов **рекомендованы** детям старше 1 года с ЛАГ I–II ФК при *положительном тесте* на вазореактивность [1-3, 12-17, 67, 72-74]**.**

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности С).

- **Комментарии:** *Помимо положительного теста на вазореактивность решение о назначении длительного приема блокаторов кальциевых каналов больным с ЛАГ должно быть принято при соблюдении трех условий: сердечный индекс более 2,1 л/мин/м^2; SaO_2 венозной крови более 63%; давление в правом предсердии менее 10 мм рт. ст. Выбор блокатора кальциевых каналов определяется клиническим состоянием больного: пациентам со склонностью к брадикардии рекомендован нифедипин^2 в пролонгированных формах, а*

также антагонисты кальция дигидропиридинового ряда III поколения (амлодипин[2]). При склонности к тахикардии следует отдать предпочтение дилтиазему[2].

Рекомендованные дозы у детей:

Дилтиазем[2] (код АТХ– c08db01): начальная доза 0,5–0,7 мг/кг на прием 3 раза в сутки перорально с постепенным повышением дозы до 1–1,7 мг/кг на прием 3 раза в сутки. Максимальная доза для взрослых 240 – 360 мг/сут перорально в 3 приема. Препараты с пролонгированным высвобождениемприменяются только при переносимости эффективной дозы препарата короткого действия.

Нифедипин[2] (код АТХ– c08ca05): начальная доза 0,2–0,3 мг/кг на прием 3 раза в сутки перорально с постепенным повышением дозы до 1–2,5 мг/кг на прием 3) раза в сутки. Максимальная доза для взрослых 120–240 мг/сут перорально в 3 приема. Возможно использование препаратов с пролонгированным высвобождением (макс. 180 мг/сут перорально).

Амлодипин[2] (код АТХ– c08ca01): начальная доза: 0,1 мг/кг на прием 2 раза в сутки перорально, с постепенным ее увеличением в зависимости от переносимости до 2,5–10 мг на прием 2 раза в сутки. Максимальная доза для взрослых 20 мг в сутки.

- Блокаторы кальциевых каналов **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 [1-3, 12-17, 67, 72-74].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности C).

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. ЛАГ специфическая терапия у детей включает три группы препаратов: 1) блокаторы рецепторов эндотелина–1 (бозентан, амбризентан, мацитентан), 2) оксид азота и ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа силденафила; 3) синтетический аналог эндогенного простациклина илопрост [1-3, 12-17, 69, 110].

- Ребенку с верифицированной ЛАГ назначение специфической терапии **рекомендовано** 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 [1-3, 12-17, 69].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности C)

- Стартовую специфическую терапию ЛАГ у детей с ФК I–II и низким стратифицированным риском (табл. 6) **рекомендовано** начинать с монотерапии блокатором рецепторов эндотелина бозентаном или ингибитором фосфодиэстаразы 5 типа силденафилом **[**1-3, 12-17, 69].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности B)

Комментарии: *Предпочтение по возможности бозентану разрешенному к применению в детской практике в Российской Федерации.*

- При недостаточной эффективности терапии одним ЛАГ–специфическим препаратом детям с ЛАГ ФК I–II и низким стратифицированным риском (табл. 6), а также у детей с впервые диагностированной ЛАГ ФК II–III, ранее не получавших ЛАГ–специфической терапии, рекомендовано как можно более раннее назначение комбинированной специфической терапии двумя пероральными препаратами – силденафилом и бозентаном.

Класс убедительности рекомендаций IIb (Уровень доказательности C)

- У детей с ЛАГ ФК III–IV 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 простациклина (илопрост).

Класс убедительности рекомендаций IIb (Уровень доказательности С)

- При тяжелой (IV ФК) и/или быстро прогрессирующей ЛАГ рекомендовано безотлагательно начать терапию экзогенным аналогом простациклина (илопрост ингаляционно) с последующим быстрым подключением комбинированной терапии пероральными препаратами (бозентан и силденафил) **[**1-3, 12-17, 75-79].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности С)

- Бозентан[*] (код АТХ– c02kx01) **рекомендован** детям с ЛАГ I – IIIФК как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Для детей с ЛАГ IVФК рекомендован только в составе двойной или тройной комбинированной терапии [7, 80-86].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности С)

Комментарии: *Начальная доза бозентана[1] – 2 мг/кг в сутки в 2 приема назначается на 4 недели 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 сутки 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 в сутки, у детей с массой тела более 40 мг – в постоянной поддерживающей дозе 125 мг 2 раза в сутки. Оценка эффективности препарата должна осуществляться не ранее чем через 8 недель терапии и не ранее, чем через 4 недели приема препарата в постоянной поддерживающей дозе. С целью своевременного выявления нежелательных воздействий рекомендовано ежемесячно оценивать функцию печени у детей, получающих терапию бозентаном.*

- Амбризентан[2] (*код АТХ* – С.02.К.Х.02) рекомендован детям старше 5 лет с ЛАГ I – IIIФК при непереносимости бозентана [12, 15, 16, 87,88].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности С)

Комментарии: *Стартовая доза Амбризентана 2,5 мг на прием однократно в сутки, поддерживающая доза от 5 до 10 мг на прием однократно в сутки. Побочные эффекты подобны бозентану. С целью своевременного выявления нежелательных воздействий рекомендовано ежемесячно оценивать функцию печени у детей, получающих терапию амбризентаном.*

- Мацитентан[2] (код АТХ– С02КХ04) рекомендован детям старше 12 лет с ЛАГ I – IIIФК как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии [15, 16. 86].

Класс убедительности рекомендаций IIb (Уровень доказательности С)]

Комментарии: *стартовая доза 5–10 мг однократно в сутки, поддерживающая 10 мг однократно в сутки.*

- Силденафил[2] *(код АТХ – g04be03)* **рекомендован** детям с ЛАГ I – IIIФК как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Для детей с ЛАГ IVФК рекомендован только в составе двойной или тройной комбинированной терапии [1-3, 12-17, 89-97].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности В).

Комментарии: *Начальная доза: 0,3–0,5 мг/кг на прием 4 раза в сутки у детей до 1 года и 3 раза в сутки у детей старше 1 года перорально. Поддерживающая доза: 0,5–1 мг/кг на прием 4 раза в сутки у детей до 1 года и 3 раза в сутки у детей старше 1 года перорально. Для детей от 8 до 20 кг рекомендована поддерживающая доза силденафила 10 мг на прием 3 раза в сутки перорально. Для детей более 20 кг рекомендована поддерживающая доза силденафила 20 мг на прием 3 раза в сутки перорально.*

- Силденафил рекомендован детям с бронхолегочной дисплазией, осложненной ЛГ при неэффективности кислородотерапии в течение 4 недель. Максимальная доза в этом случае – 8 мг/кг в сутки, разделенная на 3 или 4 приема [17, 91].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности В).

- Илопрост[2] (код АТХ–ВО1АС11) **рекомендован** детям с ЛАГ III–IVФК в составе комбинированной двойной или тройной ЛАГ–специфической терапии **[**15,16, 98**]**.

Класс убедительности рекомендаций IIb (Уровень доказательности С).

Комментарии: *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 с использованием небулайзера 6–9 раз в сутки. Продолжительность каждой ингаляции – 8–15 минут.*

Коррекция ассоциированных заболеваний

Своевременная и адекватная коррекция основного заболевания может предупредить развитие или уменьшить степень ассоциированной ЛАГ. У больных с ВПС и увеличенным легочным кровотоком для предотвращения развития необратимых изменений в сосудах легких необходима своевременная хирургическая коррекция в раннем возрасте. При хронических обструктивных и интерстициальных заболеваниях легких показаны антибиотики, бронходилятаторы, глюкокортикостероиды. При ХТЭЛГ необходимы меры по ликвидации источника тромбов, тромбэндартерэктомия, а по показаниям - установка кавафильтра.

Присоединение посткапиллярной ЛГ у больных с заболеваниями левых камер сердца значительно ухудшает прогноз и увеличивает летальность. При врожденных или приобретенных порках сердца с посткапиллярной ЛГ у детей необходима своевременная хирургическая коррекция. У детей с ХСН должна проводиться адекватная медикаментозная терапия, включающая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, β–блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики, сердечные гликозиды, а при наличии показаний – кардиоресинхронизирующая терапия и\или имлантация кардиовертера–дефибриллятора.

3.2. 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) [1-3,8,9, 99, 103].

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности С)

Комментарии: *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.*

- 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 [1-3,8,9, 99, 103].

Класс убедительности рекомендаций IIa (Уровень доказательности С).

- 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 [1-3,8,9, 99, 103].

Класс убедительности рекомендаций IIb (Уровень доказательности С)

- 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 [1-3,8,9, 99, 103].

Класс убедительности рекомендаций IIb (Уровень доказательности С).

Комментарии: *Легочно–аортальный анастомоз Поттса у детей с супрасистемной ЛГ III–IV ФК может рассматриваться в качестве альтернативы трансплантации легких.*

Трансплантация легких

- **Пациентам с быстро прогрессирующей ЛГ III–IV ФК,** симптомами правожелудочковой недостаточности и\или повторяющимися синкопе при неэффективности проводимой ЛАГ–специфической терапии п**оказана консультация кардиохирурга для решения вопроса о трансплантации легких** [1-3,12-16]**.**

Класс убедительности рекомендаций I (Уровень доказательности C).

4. Реабилитация

Легочная гипертензия является хроническим заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом. Методы реабилитации не разработаны. Тренировка дыхательной системы и дозированная физическая нагрузка могут увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни. Большинство больных нуждаются в психологической поддержке и реабилитации. В настоящее время не имеется достаточного количества данных об эффективности реабилитационных мероприятий. Несмотря на опасения, что тренировки могут ухудшить симптомы этой группы пациентов, несколько рандомизированных клинических исследований опубликовали о положительном эффекте физических упражнений у взрослых пациентов с ЛГ, об улучшении функциональной способности и самочувствии после тренировок [1, 3]. Ряд исследований обнаружил повышение качества жизни у аналогичных больных [2]. Пациенты с ЛГ занимались лечебной физкультурой, в т.ч. аэробными упражнениями, упражнениями на сопротивление, тренировку дыхательной мускулатуры, замедление дыхания, релаксацию, психологическую коррекцию. Неблагоприятный прогноз вероятен для пациентов, способных пройти менее 400 метров при пробе с 6-минутной ходьбой [4]. Однако, данных исследований недостаточно для включения ЛФК в общий перечень процедур для пациентов с ЛГ и требуют дальнейшего изучения. В педиатрической практике подобные исследования не проводились [105-107].

5. Профилактика

Легочная гипертензия может быть самостоятельным заболеванием или синдромом, осложняющим целый спектр состояний. Мер профилактики идиопатической и наследственной формы нет. Своевременное адекватное лечение основного заболевания является основным методом профилактики ассоциированных форм ЛАГ. Регулярный ЭХОКГ скрининг в целевых группах, включая больных с системно–легочными шунтами, заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией, гемолитическими анемиями, ВИЧ – инфекцией, заболеваниями легких и т.д., позволяют выявить заболевания на ранней стадии и своевременно назначить лечение (табл.5).

Таблица 5. *Рекомендованный план динамического наблюдения за больными с ЛГ*

Обследование	Первичное обследование до назначения специфической терапии	Через 3–4 мес. после начала специфической терапии	Каждые 3– 6 месяцев	При ухудшении состояния
Анамнестические данные	✓			
Семейный анамнез	✓			
Оценка жалоб	✓	✓	✓	✓
Физикальное обследование	✓	✓	✓	✓
Анализ крови клинический	✓	✓	✓	✓
Газовый состав крови	✓	✓	✓	✓
Биохимическое исследование крови	✓	✓	✓	✓
Коагулограмма	✓	✓		✓
Уровень гормонов щитовидной железы	✓			✓
Уровень мозгового натрийуретического пептида	✓	✓	✓	✓
ЭКГ	✓	✓	✓	✓
ЭХОКГ	✓	✓	✓	✓
МРТ, КТ при наличии показаний	✓			✓
Рентгенография грудной клетки	✓			✓
Т6МХ (детям старше 7 лет)	✓	✓	✓	✓
Катетеризация полостей сердца	✓			✓
Ультразвуковое исследование брюшной полости	✓		✓	✓
Консультации пульмонолога, гастроэнтеролога, гематолога, нефролога, ревматолога и др. специалистов при наличии показаний	✓			✓

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1. Исходы и прогноз заболевания

При естественном течении прогноз заболевания крайне неблагоприятный. В отсутствие лечения средняя выживаемость у детей составляет 10 месяцев с момента установления диагноза и 2,8 года с момента установления диагноза у взрослых. Выживаемость в течение 1, 3 и 5 лет составляет 68%, 48% и 34% соответственно. Функциональный класс ЛГ играет основную роль в прогнозе заболевания: при отсутствии лечения продолжительность жизни пациентов с ЛАГ составляет для IV ФК в среднем 6 месяцев, для III ФК – 2,5 года и около 6 лет для больных, находящихся в I и II ФК. Возможность применения целевой терапии ЛГ улучшило прогноз заболевания. На фоне специфической терапии ЛАГ 1–, 3– и 5–летняя выживаемость составляет 96, 84 и 74%. Но несмотря на значительные успехи в медикаментозном и хирургическом лечении прогноз у детей с ЛГ остается неблагоприятным [109-111].

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

Основными факторами, определяющими прогноз ЛГ, являются:

1. Этиология ЛГ
2. Клинические проявления правожелудочковой недостаточности;
3. Функциональный класс ЛГ
4. Быстрота прогрессирования симптомов заболевания;
5. Наличие синкопе;
6. Уровень BMP\NTproBMP;
7. Данные ЭХОКГ;
8. Показатели гемодинамики по данным катетеризации сердца.

Таблица 6. *Стратификация риска у детей с ЛГ [15,16].*

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	BMP\NTproBMP	**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\м2 mPAP\mSAP < 0,75 вазореактивность + ИЛСС < 20 Ед. Вуда\м2	Гемодинамика по данным катетеризации сердца	**СИ < 2,5 л\мин\м2 mPAP\mSAP > 0,75 Давление в правом предсердии > 10 ИЛСС > 20 Ед. Вуда\м2**

mPAP\mSAP – отношение среднего давления в легочной артерии к среднему системному артериальному давлению

СИ – сердечный индекс

ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопртивления

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

Настоящие критерии оценки качества медицинской помощи (далее - Критерии качества) применяются при оказании медицинской помощи в медицинских и иных организациях, осуществляющих медицинскую деятельность, имеющих лицензию на медицинскую деятельность, полученную в порядке, установленном законодательством Российской Федерации. Данные Критерии качества должны применяться в целях оценки своевременности ее оказания, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата.

Таблица 7. Организационно–технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Амбулаторные условия Стационарные условия Условия дневного стационара
Форма оказания медицинской помощи	Плановая/неотложная

Таблица 8. *Критерии качества оценки медицинской помощи*

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнен распрос ребенка с ЛГ о наличии у него одышки, утомляемости, снижения переносимости физических нагрузок, головокружений, обмороков, провоцируемых физической нагрузкой, кашля, кровохарканья, болей в грудной клетке, перебоев в ритме сердца, сердцебиения, о наличии у ребенка заболеваний, ассоциирующихся с развитием ЛГ, при наличии ВПС проводилась ли оперативная коррекция порока, ее тип, степень ЛГ до и после операции, проживал ли ребенок с раннего возраста в условиях высокогорья, есть ли в семье родственники 1-2 степени родства с ЛГ	I	B
2	При физикальном обследовании были подтверждены или исключены отставание в физическом и психомоторном развитии, изменение цвета кожных покровов, наличие цианоза, изменение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин в виде «часовых стекол»; на расширенные и наполненные вены шеи в клиноположении и ортостазе; положительный венный пульс; изменение формы грудной клетки («бочкообразная» грудная клетка, сердечный горб); усиленный, разлитой сердечный толчок, расширение границ относительной сердечной тупости; усиление, акцент II тона над легочной артерией; диастолический шум относительной недостаточности клапана легочной артерии (шум Грехема–Стилла); систолический шум трикуспидальной недостаточности; а также шум артерио-венозного сброса крови при системно-легочных шунтах, увеличение печени, асцит, похолодание конечностей, периферические отеки.	I	C
3	Выполнена консультация кардиохирурга при ЛАГ, ассоциированной с ВПС	I	C
4	Выполнены стандартные гематологические и биохимические тесты, оценка газов крови, уровня лактата, оценка функции щитовидной железы, скрининг на ВИЧ, маркеры гепатита 1	I	B
5	Выполнена электрокардиография в 12-ти стандартных отведениях	I	B
6	Выполнена трансторакальная эхокардиография	I	B
7	Выполнена рентгенография органов грудной клетки	I	B
8	Детям старше 7 лет выполнен тест 6–минутной ходьбы	I	B
9	У пациентов с ЛГ ниже III ФК выполнен кардиопульмональный нагрузочный тест	I	C
10	Катетеризация полостей сердца и лёгочной артерии выполнена до начала специфической терапии 1	I	B
11	Выполнен тест на вазореактивность при катетеризации лёгочной артерии	I	B
12	Выполнена стратификация риска заболевания	I	B
13	Назначена кислородотерапия при снижении SaO2 < 92% или PaO_2 < 60 мм рт. ст.	IIa	C

14	Блокатор рецепторов минералокортикоидов (спиронолактон) назначен больным с ЛАГ и диастолической сердечной недостаточностью, в т.ч. при сохранной фракции выброса	I	C
15	Ребенку с ЛГ и клиническими проявлениями правожелудочковой недостаточности назначены диуретики	I	C
16	Ребенку с прогрессирующей идиопатической и наследственной ЛАГ, хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, больным с низким сердечным выбросом, с состояниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией, назначен варфарин	IIa	B
17	При положительном тесте на вазореактивность, сердечном индексе более 2,1 л/мин/м^2, SaO_2 венозной крови более 63%, давлении в правом предсердии менее 10 мм рт. ст. ребенку старше 1 года с ЛАГ I–II ФК назначены блокаторы кальциевых каналов	IIa	C
18	При отрицательном тесте на вазореактивность, отсутствии или неустойчивом ответе на терапию блокаторами кальциевых каналов и\или наличии противопоказаний к назначению блокаторов кальциевых каналов, назначена ЛАГ-специфическая терапия	IIa	C
19	Ребенку с ЛАГ I–II ФК и низким риском назначена стартовая ЛАГ-специфическую терапия блокатором рецепторов эндотелина (бозентан) или ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил).	I	B
20	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, назначена комбинированная специфическая терапия двумя пероральными препаратами – силденафилом и бозентаном	IIb	C
21	Ребенку с ЛАГ III–IV ФК и наличии факторов высокого риска назначена комбинированная терапия тремя ЛАГ специфическими препаратами: блокатором рецепторов эндотелина, ингибитором фосфодиэстеразы–5 и синтетическим аналогом эндогенного простациклина	IIb	C
22	При тяжелой (IV ФК) и/или быстро прогрессирующей ЛАГ назначена терапия экзогенным аналогом простациклина (илопрост ингаляционно) с последующим быстрым подключением комбинированной терапии пероральными препаратами (бозентан и силденафил).	I	C
23	Ребенку с ЛГ III–IV ФК проведена консультация кардиохирурга для решения вопроса о возможности и целесообразности паллиативного хирургического лечения (атриосептостомия, анастомоз Поттса)	I	C
24	**Ребенку с быстро прогрессирующей ЛГ III–IV ФК,** симптомами правожелудочковой недостаточности и/или повторяющимися синкопе при неэффективности проводимой ЛАГ–специфической терапии **проведена консультация кардиохирурга для решения вопроса о трансплантации легких.**	I	C

Список литературы

1. Simonneau G., Gatzoulis M., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62:D34–D41.
2. van Loon R., Roofthooft M., Hillege H. et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. Circulation.2011;124(16):1755-1764.
3. Peacock A., Murphy N., McMurray J. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2007;30(1):104-109.
4. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(9):1023-1030.
5. Galie´ N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Res 2004; 61: 227–237.
6. Sitbon O., Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. Eur Respir Rev 2012; 21: 126, 321–327.
7. Klinger J.. The nitric oxide/cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2007;28(1):143–167/
8. Ji R., Meng J., et al. Functional changes in pulmonary arterial endothelial cells associated with BMPR2 mutations. PLoS One. 2014;9(9):e106703
9. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. J Clin Invest.2008;118(7):2372-2379.
10. Humbert M. Morrell N., Archer S. et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterialhypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S):13S-24S.
11. 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;167:889–894.
12. Sztrymf B., Coulet F., Girerd B. et al. Clinical outcomesof pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation.Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1377–1383
13. Roberts K., McElroy J., Wong W. et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. Eur Respir J. 2004;24:371–374
14. Soubrier F., Chung W., Machado R. et al. Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. Am Coll Cardiol 2013;62:D13–21.
15. Moledina S., Hislop A., Foster H. et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: A national cohort study. Heart 2010;96:1401-6.
16. Peacock A., Murphy N.., McMurrey,J. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal 2007;30:104–109.
17. Alghamdi M., Steinraths M., Panagiotopoulos C. et al. Primary pulmonary arterial hypertension and autoimmune polyendocrine syndrome in a pediatric patient. Pediatr Cardiol. 2010;31:872–874.
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;34:643–650.
19. 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.
20. 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.
21. Lammers A.E., 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.
22. Hansmann G., Apitz C., Abdul-Khaliq 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.
23. Abman S., Hansmann G., Archer S.. et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation 2015;132:2037-2099

24. Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosisand treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal 2016; 37:67–119
25. Ivy D.D., Abman S.H., Barst RJ, et al. Paediatric pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62(25 Suppl):D117–26.
26. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Гренадеров М.А.,Белкина М.В.,Рахмонов К.Х., Айбазов Р.А. и др. Хирургическое лечение пограничных состояний у больных с заболеваниями сердечнососудистой системы, осложненных легочной гипертензией. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2017; 18 (1): 73-80
27. Шмальц А.А., Белкина М.В., Горбачевский С.В. Специфические легочные вазодилататоры после операции Фонтена. Детские болезни сердца и сосудов. 2017; 14 (1): 16-25
28. Шмальц А.А., Нишонов Н.А. Атриосептостомия у больных с легочной гипертензией. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. № 5. С. 18-25.
29. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Белкина М.В., Гренадеров М.А., Барышникова И.Ю., Пурсанов М.Г., Татарян Ф.Э., Горчакова А.И. Анастомоз Поттса у детей с легочной гипертензией: 7 операций в одной клинике и обзор мирового опыта. Детские болезни сердца и сосудов. 2016. Т. 13. №4. С. 189-198.
30. 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
31. Горбачевский С.В., Мажидов У.А., Горчакова А.И. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца с синдромом Эйзенменгера. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2016. Т. 58. № 3. С. 124-129
32. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Белкина М.В., Гренадеров М.А., Рахмонов К.Х. Алгоритм определения показаний к хирургическому лечению врожденных пороков сердца с гипертензионной сосудистой болезнью легких. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2015; 16(S3): 12.
33. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Белкина М.В. Гренадеров М.А., Барышникова И.Ю., Пурсанов М.Г. и др. Алгоритм диагностики гипертензионной сосудистой болезни легких, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2015; 16(S3): 12.
34. 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.
35. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. В кн.: Детская кардиохирургия. Руководство для врачей. М., 2016: 833-850.
36. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Школьникова М.А.. Легочная гипертензия у детей.- Москва, 2013-416 с.
37. 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;1:286–298.
38. Lammers A., Adatia I., Cerro M.J. et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. Pulm Circ. 2011;1:280–285.
39. Van Loon R., Roofthooft M., van Osch-Gevers M et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. J Pediatr.2009;155:176–182.
40. Barst R., Ertel S., Beghetti M., Ivy D. Pulmonary arterial hypertension: A comparison between children and adults. Eur Respir J. 2011;37(3):665-677.
41. Berger R., Beghetti M., Humpl T et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: A registry study. Lancet. 2012;379(9815):537-546.
42. 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.
43. Van Albada M., Loot F., Fokkema R. et al.. Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. Pediatr Res. 2008;63(3):321-327.
44. Fijalkowska A., Kurzyna M., Torbicki A. et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. Chest. 2006;129:1313–1321. doi: 10.1378/chest.129.5.1313.
45. Lowenthal A., Camacho B., Lowenthal S. et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as biomarkers for heart failure in young children with single ventricle congenital heart disease. Am J Cardiol. 2012;109:866–872.

46. Tobias J. B-type natriuretic peptide: diagnostic and therapeutic applications in infants and children. J Intensive Care Med. 2011;26:183–195.
47. Bernus A., Wagner B., Accurso F. et al. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2009;135(3):745-751.
48. Lammers A., Hislop A., Haworth S. et al.. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in children with pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2009;135(1):21-26.
49. Takatsuki S., Wagner B., Ivy D. B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Congenit Heart Dis.2012;7(3):259-267.
50. Smadja D., Gaussem P., Mauge L. et al. Circulating endothelial cells: A new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. Circulation.2009;119(3):374-381
51. Hoeper M., Pletz M., Golpon H., Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007; 29:944–950.
52. .Bonderman D., Wexberg P., Martischnig A. et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2011;37:1096–1103.
53. Rich J., Thenappan T., Freed B. et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2013;167:669–676.
54. Sun P., Jiang X., Gomberg-Maitland M. et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Chest 2012;141:374–380..
55. Babyn P., Gahunia H., Massicotte P. Pulmonary thromboembolism in children. Pediatr Radiol 2005;35:258-74.
56. Sun X., Hansen J., Oudiz R. et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2003;41:1028–103.
57. Hinderliter A., Willis P. 4th, Long W. et al. PPH Study Group. Frequency and severity of tricuspid regurgitation determined by Doppler echocardiography in primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol.2003;91:1033–1037, A9.
58. Ploegstra M., Roofthooft M., Douwes J. et al. Echocardiography in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2015;8:e000878
59. Fisher M., Forfia P., Chamera E. et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:615–621.
60. Ommen S. Nishimura R. Hurrell D. et al. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. Mayo Clin Proc. 2000;75:24–29.
61. Peterson A., Deatsman S., Frommelt M. et al.. Correlation of echocardiographic markers and therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Cardiol. 2009;30:160–165.
62. Koestenberger M., Ravekes W., Everett A. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22:715–719.
63. Morcos P., Vick G. 3rd, Sahn D., Jerosch-Herold M.. et al. Correlation of right ventricular ejection fraction and tricuspid annular plane systolic excursion in tetralogy of Fallot by magnetic resonance imaging. Int J Cardiovasc Imaging. 2009;25:263–270
64. Lammers A., Diller G., Odendaal D. et al. Comparison of 6-min walk test distance and cardiopulmonary exercise test performance in children with pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 2011; 96: 141–147
65. Taylor C., Derrick G. McEwan A. et al. Risk of cardiac catheterization under anaesthesia in children with pulmonary hypertension.Br J Anaesth. 2007;98:657–661.
66. Carmosino M., Friesen R., Doran A., Ivy D. Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery or cardiac catheterization. Anesth Analg. 2007;104:521–527.
67. 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.
68. Latus H., Kuehne T., Beerbaum P. et al. Cardiac magnetic resonance and computed tomography imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/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. Heart 2016;102:ii30–35.
69. Berger R., Bonnet D. Treatment options for paediatric pulmonary arterial hypertension. EurRespir Rev. 2010;19(118):321-330.
70. Kleinman ME, de Caen AR, Chameides L, Atkins DL 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
71. 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.
72. Sitbon O., Humbert M., Jais X. et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2005;111(23):3105-3111.
73. Barst R., Maislin G., Fishman A.. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. Circulation. 1999;99(9):1197-1208.
74. 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):3137-3146.
75. 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):1007-1010.
76. 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):378-382. Lunze K, Gilbert N, Mebus S, et al. First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension. Eur J Clin Invest. 2006;36 Suppl 3:32-38.
77. 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):427-430.
78. Mathai S., Girgis R., Fisher M. et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2007;29(3):469-475.
79. Douwes J., Roofthooft 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):224-230.
80. 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):70-77.
81. Barst R., Ivy D., Dingemanse J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Clin Pharmacol Ther. 2003;73(4):372-382.
82. 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):948-955.
83. Beghetti M., Hoeper M., Kiely D. et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11years old with pulmonary arterial hypertension: Results from the european postmarketing surveillance program. Pediatr Res. 2008;64(2):200-204.
84. 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.
85. Ivy D., Rosenzweig E., Lemarie J. et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. Am J Cardiol. 2010;106(9):1332-1338.
86. Souza R.o, 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-A2294
87. Klinger J., Oudiz R., Spence R. et al. Long-term pulmonary hemodynamic effects of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol. 2011;108(2):302-307.
88. Takatsuki S., Rosenzweig E., Zuckerman W. et al. Clinical safety, pharmacokinetics,and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. Pediatr Pulmonol.2013;48(1):27-34.
89. Barst R., Ivy D., Gaitan G. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension.Circulation. 2012;125(2):324-334.
90. 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.

91. 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.
92. 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):2066–2069
93. Barst R.., Beghetti M., Pulido T., Layton G. STARTS-2. Long-Term Survival With Oral Sildenafil Monotherapy in Treatment-Naive Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2014;129:1914-1923.
94. Xia Y., Yan W., Chen H. Efficacy and safety of sildenafi l in the treatmentof 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):745–748
95. 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):963–968
96. Vargas-Origel A, Gomez-Rodriguez G, Aldana-Valenzuela C, Vela-Huerta MM, Alarcon-Santos SB, AmadoR–Licona N. The use of sildenafi l in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Am J Perinatol.2010;27(3):225–230.
97. Baquero H., Soliz A., Neira F., Venegas M., Sola A. Oral sildenafi l in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. Pediatrics. 2006;117(4):1077–1083.
98. Ivy D., Doran A., Smith K. et al. Short- and longterm effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterialhypertension. J Am Coll Cardiol. 2008;51:161–16
99. 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):969-972.
100. Law M., Grifka R., Mullins C., Nihill M. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. Am Heart J. 2007;153(5):779-784.
101. Sandoval J. Gaspar J., Pulido T. et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. J Am Coll Cardiol. 1998;32(2):297-304.
102. Blanc J., Vouhe P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med.2004;350(6):623.
103. 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.
104. González-Saiz L., Fiuza-Luces C., Sanchis-Gomar F. et al. Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: The WHOLEi+12 trial. Int J Cardiol. 2017;231:277-283.
105. Morris N., Kermeen F., Holland A. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2017;19;1:CD011285.
106. Bussotti M., Gremigni P., Pedretti R. et al. Effects of an outpatient service rehabilitation programme in patients affected by pulmonary arterial hypertension: an observational study. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2016 Nov 30.
107. Roselien B., Andrea A., Véronique A. Cornelissen Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. BMC Pulm Med. 2015; 15: 40.
108. 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):2159–2169
109. 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.
110. 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):312-317.
111. Barst R., McGoon M., Elliott C., Foreman A. 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):113-122.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Школьникова М.А. – д.м.н., профессор, научный руководитель обособленного структурного подразделения - Научно–исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

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 ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н.Бакулева» МЗ РФ, Москва, Россия

Миклашевич И.М. - к.м.н., заведующая отделением детской кардиологии обособленного структурного подразделения - Научно–исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Шмальц А.А. – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н.Бакулева» МЗ РФ, Москва, Россия

Грознова О.С. - д.м.н. ведущий научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии обособленного структурного подразделения - Научно–исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Садыкова Д.И. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, генеральный директор ВОО «Ассоциация детских кардиологов России», заслуженный врач РФ, г. Казань, Россия

Яковлева Л.В. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО, г. Уфа, Россия

Дегтярев Д.Н. - д.м.н., профессор, врач педиатр, заместитель директора по научной работе ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова" Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, председатель Совета Общероссийской общественной организации содействия развитию неонатологии "Российское общество неонатологов"

Буров А.А. - заведующий по клинической работе отделения хирургии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова" Минздрава России, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории, ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова" Минздрава России

Ковалёв И.И. – д.м.н., профессор, заведующий отделением детской кардиологии и аритмологии обособленного структурного подразделения - Научно–исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Волков А.В. - к.м.н., заведующий лабораторией инструментальной и УЗ-диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Трунина И.И. - д. м. н., профессор, заведующая кардиологическим отделением, ДГБ №7 им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

Овсянников Д.Ю. - д.м.н., профессор, врач-педиатр, врач-пульмонолог, заведующий кафедрой детских болезней медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружба народов» г. Москва, Россия

Абдулатипова И.В. - врач-детский кардиолог, помощник директора по лечебной работе обособленного структурного подразделения - Научно–исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.

Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия, ответственный секретарь Всероссийской общественной организации «Ассоциация детских кардиологов России», Москва, Россия

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врачи–педиатры;
2. Врачи – детские кардиологи;
3. Врачи – сердечно–сосудистые хирурги;
4. Врачи анестезиологи–реаниматологи
5. Врачи общей практики (семейные врачи);
6. Студенты медицинских ВУЗов;
7. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

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

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

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

- исследования данных мета–анализов;
- анализ систематизированных обзоров многоцентровых клинических исследований по ЛГ.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

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

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

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

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

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

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

Консультация и экспертная оценка

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

Рабочая группа

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

Основные рекомендации

Класс рекомендаций (1–3) на основании соответствующих уровней доказательств (A–C) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 6) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 8. Уровни убедительности рекомендаций

Класс убедительности рекомендаций	**Описание**
Класс I	Процедура или лечение являются полезными/эффективными, они должны быть выполнены/назначены.
Класс IIa	Процедура или лечение с большой долей вероятности являются полезными/эффективными, их разумно было бы выполнить/назначить.
Класс IIb	Противоречивые доказательства о пользе/эффективности процедуры или лечения, их выполнение/назначение может быть рассмотрено.
Класс III	Процедура или лечение являются вредными/неэффективными, они не должны выполняться/назначаться.

Таблица 9. Уровни достоверности доказательности

Уровень достоверности доказательности	Определение
A	Доказательства получены на основании многочисленных рандомизированных клинических исследований и мета–анализов
B	Доказательства получены на основании отдельных рандомизированных или больших нерандомизированных исследований
C	Единодушное мнение экспертов и\или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Схема для оценки уровня рекомендаций –*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное – соответствует уровню доказательности

Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в пять лет. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи:

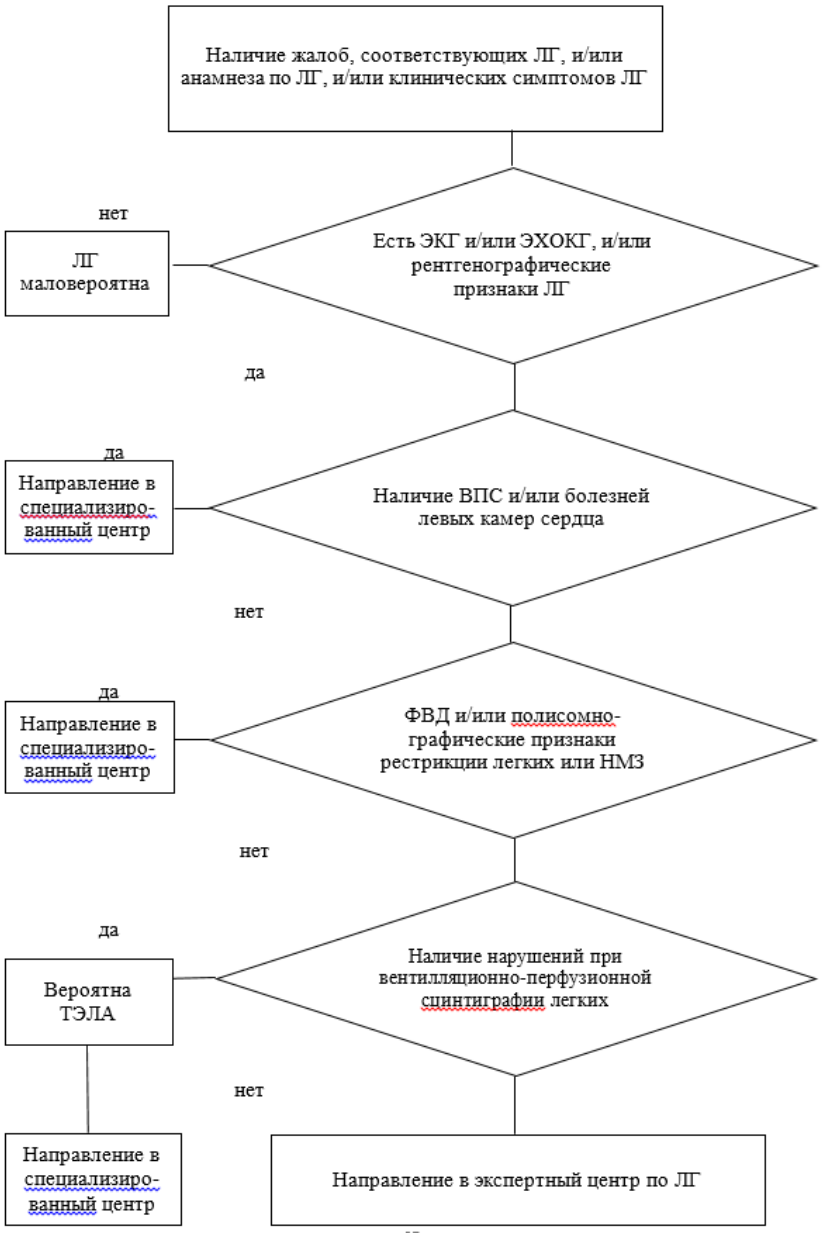
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. No 440н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская кардиология" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 4 декабря 2012 г. Регистрационный No 26000)

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. No 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным сердечно–сосудистыми заболеваниями" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 29 декабря 2012 г. Регистрационный No 26483)

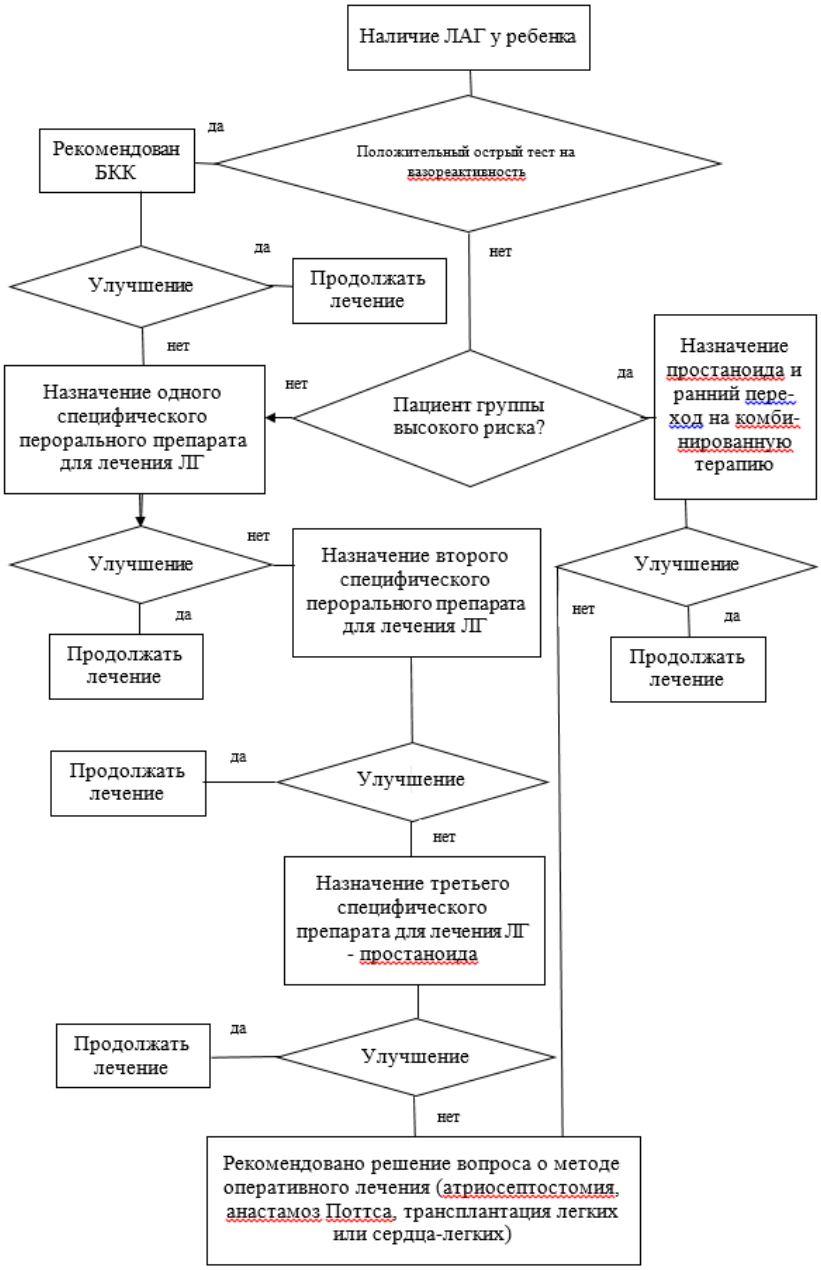
КР337. Болевой синдром (БС) у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

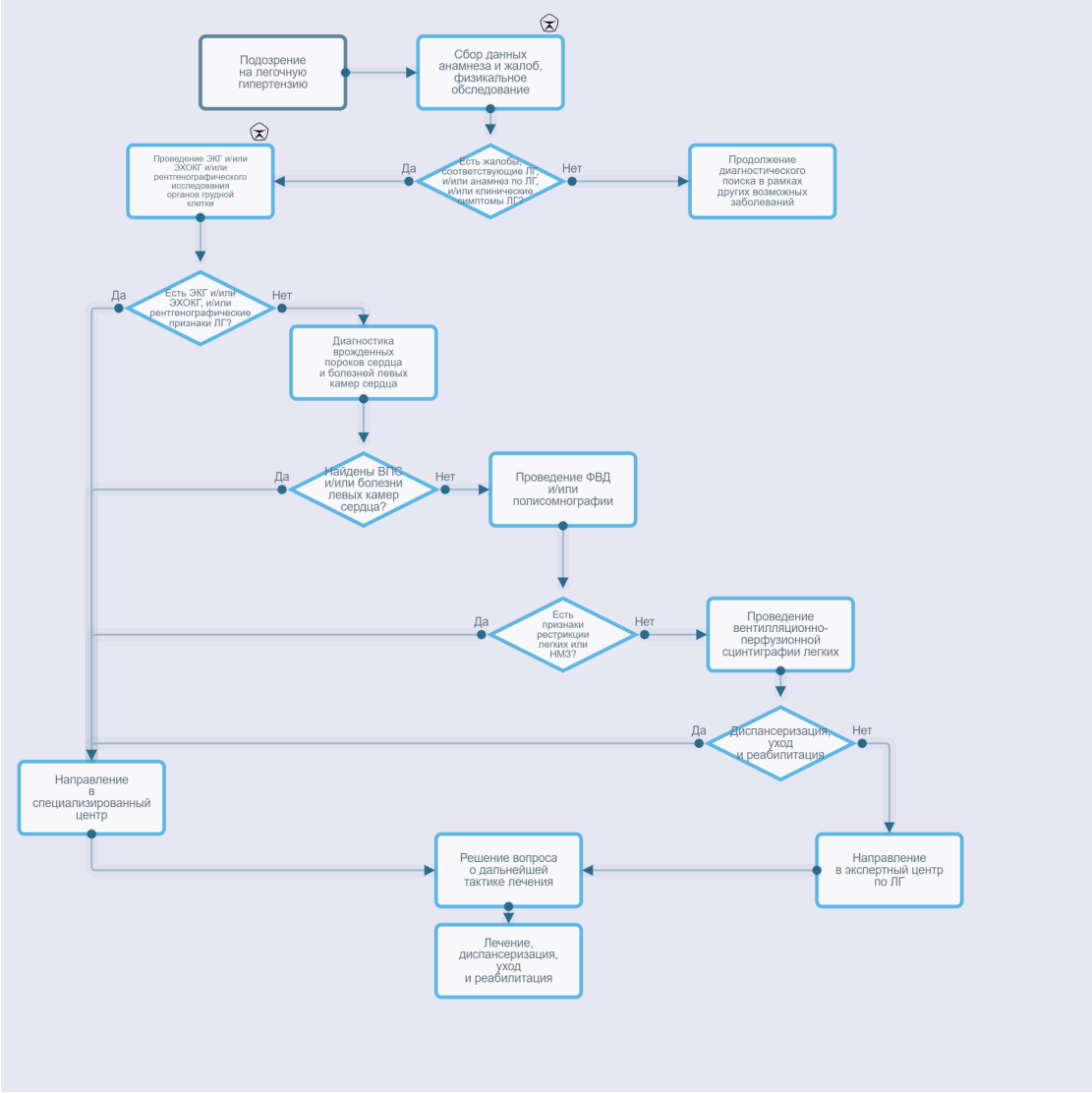
Приложение Б1. Алгоритм диагностики ЛГ у детей



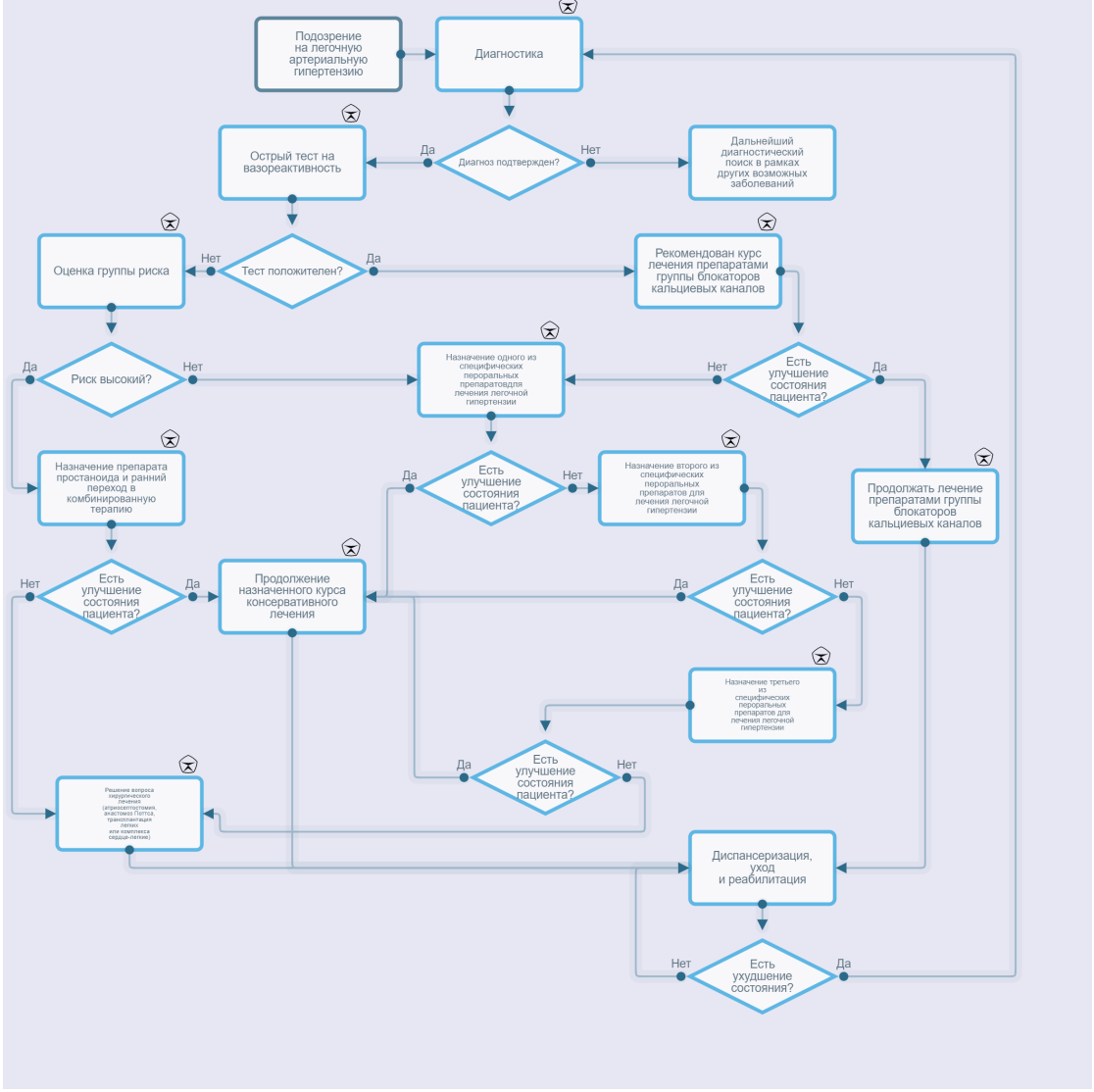
Приложение Б2.Алгоритм лечения ЛАГ у детей



Приложение Б1. Алгоритм диагностики ЛГ у детей



Приложение Б2. Алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии у детей


Подозрение на легочную артериальную гипертензию
Диагностика
Диагноз подтвержден?
Да
Нет
Дальнейший диагностический поиск в рамках других возможных заболеваний
Острый тест на вазореактивность
Тест положителен?
Нет
Да
Оценка группы риска
Рекомендован курс лечения препаратами группы блокаторов кальциевых каналов
Риск высокий?
Да
Нет
Назначение одного из специфических пероральных препаратовдля лечения легочной гипертензии
Есть улучшение состояния пациента?
Нет
Да
Назначение препарата простаноида и ранний переход в комбинированную терапию
Назначение второго из специфических пероральных препаратов для лечения легочной гипертензии
Продолжать лечение препаратами группы блокаторов кальциевых каналов
Продолжение назначенного курса консервативного лечения
Назначение третьего из специфических пероральных препаратов для лечения легочной гипертензии
Решение вопроса хирургического лечения (атриосептостомия, анастомоз Поттса, трансплантация легких или комплекса сердце-легкие)
Диспансеризация, уход и реабилитация
Есть ухудшение состояния?

Приложение В. Информация для пациентов

Легочная гипертензия – угрожающее патологическое состояние, когда в легких ухудшается циркуляция крови и сердцу становится крайне трудно работать. Именно так происходит у детей, страдающих этим потенциально смертельным заболеванием, долгое время считавшимся неизлечимым.

Одышка, сердцебиение и повышенная утомляемость заставляют думать, что у ребенка болезнь сердца или астма. Но в ряде случаев эти симптомы могут быть вызваны патологическими изменениями кровеносных сосудов легких. Сосуды становятся все более и более узкими. В результате все меньше крови доходит до воздушных мешочков (альвеол) легких, затрудняя получение организмом ребенка кислорода. Ощущения страдающих легочной гипертензией подобны пребыванию на высоте нескольких тысяч метров. Сердце ведет все более ожесточенную борьбу с дополнительным сопротивлением, создаваемым суженными кровеносными сосудами, пока в конце концов не отказывает.

У некоторых детей повышен риск развития легочной гипертензии, например, при пороке сердца, аутоиммунных заболеваниях, бронхолегочной дисплазии или ВИЧ–инфекции. Правильный диагноз часто устанавливают слишком поздно. Поскольку легочная гипертензия развивается постепенно и на начальном этапе симптомы отсутствуют, ее часто диагностируют уже в тяжелой стадии. Как правило, требуется консультация нескольких врачей, прежде чем удается поставить диагноз легочной гипертензии. Важную информацию можно получить при эхокардиографическом исследовании. Полученные данные необходимо, если позволяет состояние пациента, подтвердить, напрямую измеряя давление в сердце и сосудах с помощью специального катетера.

Если удается выявить заболевание на ранней стадии, можно стабилизировать состояние пациента и поддерживать более высокое качество жизни. Недавно единственной надеждой для пациентов с легочной гипертензией была пересадка легких. Однако уже сейчас имеется возможность эффективно лечить легочную гипертензию специальными лекарственными препаратами.

Каждый организм реагирует на методы лечения и лекарственные препараты по–разному. Поэтому сказать, какие из них окажутся наиболее действенными именно для Вашего ребенка, без специального обследования и последующего постоянного наблюдения не представляется возможным. Проконсультируйтесь у своего лечащего врача.

Приложение Г.

Расшифровка примечаний

…* — лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724–р)

…[1] — Лекарственный препарат на территории Российской Федерации для лечения ЛАГ у детей 2 лет и старше. С осторожностью возможно применение с возраста 3 мес.

…[2] Лекарственный препарат на территории Российской Федерации лечения ЛАГ у пациентов старше 18 лет. Препарат назначается детям по решению Врачебной комиссии, при условии наличия Информированного согласия пациента и\или его родителей.