

Статья поступила в редакцию 07.02.2017 г.

Затолокينا А.О., Белоусова Т.В., Лоскутова С.А., Андриушина И.В.
Новосибирский государственный медицинский университет,
г. Новосибирск

ДИСКУССИОННЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ И ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ СИНДРОМА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

В данном литературном обзоре представлены механизмы развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у детей, родившихся недоношенными с формирующейся бронхолегочной дисплазией (БЛД), а также с наличием у них в периоде новорожденности гемодинамически значимого функционирующего артериального протока. Описаны патогенетические и симптоматические подходы к терапии ЛАГ, возможности ее применения у детей, родившихся недоношенными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недоношенные дети; легочная гипертензия; бронхолегочная дисплазия; функционирующий артериальный проток; хроническая сердечная недостаточность.

Zatolokina A.O., Belousova T.V., Loskutova S.A., Andriushina I.V.
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

CONTROVERSIAL ASPECTS OF DEVELOPMENT AND TREATMENT OF THE SYNDROME OF PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

This review presents the mechanisms of the development of pulmonary hypertension (PH) in children born prematurely with bronchopulmonary dysplasia (BPD), and with the haemodynamically significant functioning arterial duct. Described pathogenesis and symptomatic therapy approaches to PH, the possibility of its use in premature infants.

KEY WORDS: premature infants; pulmonary hypertension; bronchopulmonary dysplasia; haemodynamically significant arterial duct; congestive heart failure.

По данным научной литературы, распространенность синдрома легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) составляет 15 случаев на 1 миллион человек [9, 21]. Повышение давления в малом круге кровообращения у детей наблюдается при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и аппарата внешнего дыхания. Результаты регистра, созданного во Франции в 1995-1996 гг., позволили оценить распространенность синдрома ЛАГ у детей на уровне 3,7 случая на миллион [19]. В связи с тем, что другие эпидемиологические исследования распространенности ЛАГ среди детей до настоящего времени не были проведены, данные по исходам ЛАГ в детской популяции раритетны и, порой, противоречивы. Вместе с тем, данная проблема становится все более актуальной в связи с значимым ростом заболеваемости хроническими бронхолегочными процессами, в частности, бронхолегочной дисплазией (БЛД), что обусловлено улучшением результатов выхаживания детей, родившихся недоношенными, особенно с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела.

В национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ), разработанных Министерством Здравоохранения России в 2013 году, ЛГ определяется как группа заболе-

ваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) [15]. Вне зависимости от этиологии, ЛГ характеризуется постепенным повышением сосудистого сопротивления и давления крови в легочной артерии (ЛА), что приводит к развитию тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности (ХЗСН).

Первое патологоанатомическое описание по поводу ЛГ датировано 1865 годом, когда немецкий исследователь Julius Klob сообщил о находках при аутопсии в виде выраженных сужений мелких ветвей легочной артерии у пациента, имевшего прогрессирующие отеки, одышку и цианоз [1]. В 1891 году патоморфологическую картину ЛАГ неизвестной этиологии с выраженной гипертрофией правого желудочка сердца описал Ernst von Romberg. В 1897 году Victor Eisenmenger представил пациентку, которая с детства страдала одышкой и цианозом, впоследствии у нее возникло фатальное легочное кровотечение. При аутопсии был выявлен большой дефект межжелудочковой перегородки. Спустя 10 лет, в 1901 году, аргентинский врач Abel Ayerza сообщил о случае склероза легочных артерий, сопровождавшегося цианозом, одышкой, полицитемией, а его ученики F. Arrillaga и P. Escudero назвали этот синдром болезнью Аэрза [1].

Наиболее часто ЛАГ наблюдается при патологии сердечно-сосудистой системы, особенно при врожденных пороках сердца (ВПС), таких как большие дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), транспозиция магистральных сосудов в сочетании с ДМЖП, открытый атриовентрикулярный канал, об-

Корреспонденцию адресовать:

ЗАТОЛОКИНА Анастасия Олеговна,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52,
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-913-934-12-54.
E-mail: a.o.zatolokina@gmail.com

щий артериальный ствол, единственный желудочек сердца, открытый артериальный проток (ОАП), а также при гемодинамически значимом функционирующем артериальном протоке (ГЗФАП) у детей, родившихся глубоко недоношенными. При указанных вариантах патологии происходит массивный сброс крови из левых отделов сердца в правые через «патологические» отверстия, и результатом этого является повышение давления в системе ЛА, трансформируясь со временем в синдром легочной артериальной гипертензии с последующим развитием гипертензивной сосудистой болезни легких [8, 16].

Вместе с тем, немаловажным фактором в развитии ЛГ являются также и хронические заболевания бронхолегочной системы. Среди причин развития ЛГ хронические заболевания легких встречаются в 80-90 % случаев, являясь одним из факторов формирования хронического легочного сердца (ЛС) [9].

Наряду с этим, вне зависимости от этиологии, повышение давления в сосудах малого круга кровообращения — это прогрессирующая патология, механизмы которой представляют собой ряд порочных кругов, которая формирует застойную хроническую сердечную недостаточность (ХСН), что и определяет постепенное ухудшение состояния больного, значительно снижая качество его жизни и обуславливая, возможно, его преждевременную смерть [36].

Результаты собственных исследований показали, что среди пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и наличием признаков повышения давления в ЛА свыше 30 мм рт. ст. по данным ЭхоКС, преобладали дети с тяжелой степенью БЛД недоношенного. Они составили 77 %, в 10 % случаев ЛГ отмечалась у детей с тяжелым течением хронического бронхита, в 13 % — у детей с тяжелым течением муковисцидоза при достаточно большом (более 10 лет) «стаже» заболевания. Таким образом, в структуре нозологических форм хронической бронхолегочной патологии, сопровождающихся развитием ЛГ у детей, преобладает БЛД недоношенных [42].

Заболеваемость БЛД в некоторых регионах нашей страны, по данным отечественных авторов [Богданов А.В., 2004; Демьянова Т.Г., 2006; Овсянников Д.Ю., 2010], составляет 10-15 % среди детей, родившихся с массой тела менее 1499 г и находившихся на ИВЛ. На первом году жизни у данной категории пациентов с БЛД частота ЛГ составляет 21 %, а формирование легочного сердца (ЛС) отмечено у 6 % пациентов [13].

Обсуждая вопросы формирования БЛД и ЛГ у детей, родившихся недоношенными, необходимо учи-

тывать особенности кардио-респираторной системы данной категории детей в периоде их внутриутробного развития и новорожденности, так как функциональная готовность легких плода к постнатальному газообмену зависит, в первую очередь, от их морфологической зрелости, т.е. от развития легочной сосудистой системы, наличия функционально стабильных альвеол, короткого диффузионного расстояния (барьером между газом и кровью). По гистологическим критериям эффективный газообмен в легких возможен только начиная с 24-й недели гестации. Хотя в отдельных участках легких признаки газообмена обнаруживаются уже на 19-20-й неделе гестационного периода.

Наряду с морфологическими предпосылками, для эффективного легочного газообмена необходимы следующие функциональные условия: ударный объем правого желудочка, достаточный для перфузии сосудистого русла легких, надежное закрытие артериального протока, постоянные ритмичные дыхательные движения, резорбция фетальной жидкости для формирования функциональной остаточной емкости легких (ФОЕЛ), образование тонкой, содержащей сурфактант, пленки на поверхности эпителия [36].

Дефицит сурфактанта приводит к спадению альвеол, формированию ателектазов. Вследствие этого снижаются на 25-35 % от нормального легочный комплайнс, функциональная остаточная емкость, дыхательный объем и жизненная емкость легких [38]. Указанные обстоятельства в сочетании с другими признаками выраженной морфофункциональной незрелости ребенка, родившегося недоношенным, в сочетании с различного рода постнатальными повреждающими легкие факторами (продленная ИВЛ, гипоксия, гипокания, инфекция и др.), способствуют развитию БЛД и сопряженной с ней ЛГ.

Основной причиной ЛГ при БЛД, как и при других хронических бронхолегочных заболеваниях, является артериальная гипоксемия и гиперкапния вследствие легочной гиповентиляции. Уменьшение содержания кислорода в доставляемом к легким альвеолярном воздухе и увеличение содержания углекислого газа приводят к повышению тонуса мелких артерий и артериол легких и развитию рефлекса Эйлера-Лильестранда. В нормальных условиях рефлекс Эйлера-Лильестранда обеспечивает приспособление легочного кровотока к интенсивности вентиляции легких. Если альвеолярная гиповентиляция развивается в обширных отделах легких или в целом легком, то наступает генерализованное повышение тонуса мелких легочных артериальных сосудов, развивается ЛАГ и, как следствие, повышение давления в ЛА.

Сведения об авторах:

ЗАТОЛОКИНА Анастасия Олеговна, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: a.o.zatolokina@gmail.com

БЕЛУСОВА Тамара Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: belousovatv@ngs.ru

ЛОСКУТОВА Светлана Александровна, доктор мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: kafokb@yandex.ru

АНДРЮШИНА Ирина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: iva_m@ngs.ru

В свою очередь, нарушения бронхиальной проходимости при БЛД провоцируют неравномерность легочной вентиляции, что обуславливает значительные нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений, усугубляет альвеолярную гипоксию и приводит к генерализованному проявлению механизма гипоксической легочной вазоконстрикции [35].

Большой практический интерес представляет группа пациентов БЛД, у которых длительное время функционировал ГЗФАП. К компенсаторным механизмам при функционировании артериального протока относятся способность увеличивать сердечный выброс за счет силы или частоты сердечных сокращений и способность перераспределять сниженный кровоток путем снижения диастолического давления и спазма сосудов в органах. Таким образом, длительная тахикардия и повышение сердечного выброса будут ускорять темп развития ХСН. Наличие ГЗФАП приводит к переполнению кровью сосудов малого круга кровообращения, нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, ухудшению растяжимости легочной ткани, что, в свою очередь, поддерживает прогрессирование респираторного дистресс синдрома (РДСН), способствует сохранению дыхательной недостаточности и зависимости пациента от ИВЛ. Последнее, в свою очередь, усугубляет повреждение легких и способствует прогрессированию механизмов формирования БЛД. Также значимым осложнением ЛАГ является сопутствующая гипоперфузия органов (почки, кишечник, мозг), так называемое «обкрадывание» большого круга кровообращения (БКК) [5, 33].

Следовательно, совокупность этих основных патологических процессов приводит к развитию как БЛД, так и ХСН. Формирующаяся БЛД, в свою очередь, снижает вероятность закрытия открытого артериального протока из-за вторичной ЛГ.

Обычно в течение первых часов жизни после рождения, особенно при наличии респираторной патологии, относительно высокое легочное сосудистое сопротивление нивелирует гемодинамическую значимость шунтирования крови через ОАП. Однако, по мере снижения давления в легочной артерии, повышается кровенаполнение легких и ухудшается их функция [40].

В ряде исследований было доказано, что функционирование артериального протока независимо и, особенно в сочетании с инфекционным процессом, является фактором риска формирования БЛД. Повторное, позднее (в возрасте более 7 суток жизни) открытие артериального протока и длительное его фун-

кционирование достоверно чаще приводит к формированию БЛД, чем, так называемый, «ранний» ГЗФАП, регистрируемый в первую неделю жизни [14, 26, 29]. Кроме того, регуляция кровотока в легких определяется состоянием эндотелия и целым рядом гуморальных факторов. Эндотелий сосудов – это активная система, обеспечивающая сосудистый гомеостаз путем регуляции сосудистого тонуса, системы гемостаза, воспаления и анатомического строения сосудов. Свои функции эндотелиальные клетки осуществляют через высвобождение вазоактивных веществ, таких как вазодилататоры (оксид азота – NO, простагландин, брадикинин, гистамин и др.), вазоконстрикторы (эндотелин, ангиотензин II (АТ II), тромбоксан А2 и др.), регуляторы гемостаза и активаторы тромбоза (фактор Виллебранда, тканевый активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, тромбомодулин, тканевый фактор), а также модуляторы роста и молекулы адгезии [2].

Большинство этих вазоактивных веществ стимулируют рост гладкомышечных клеток сосуда, поэтому изменение их выработки может облегчить развитие гипертрофии и ремоделирования легочных сосудов [24].

На рисунке схематично отражены основные механизмы формирования синдрома ЛГ.

Эндотелиальные клетки являются источником оксида азота (NO), который принимает участие в регуляции сосудистого сопротивления. Он опосредует сосудорасширяющие эффекты эндотелий зависимых вазодилататоров (ацетилхолина, брадикинина, гистамина), тормозит образование эндотелиального сосудосуживающего фактора эндотелина-I и высвобождение норадреналина окончаниями симпатических нейронов, препятствует осуществлению чрезмерных эффектов других вазоконстрикторов, в частности, ангиотензина II (АТ II) – самого мощного вазоконстриктора в организме человека, тромбоксана А2 и, благодаря этому, NO принимает участие в регуляции сосудистого тонуса и кровотока, системной гемодинамики и микроциркуляции [3]. Следует акцентировать внимание, что до настоящего времени NO в РФ не зарегистрирован как медицинский газ.

В регуляции легочного кровообращения участвуют также многие биологически активные вещества – катехоламины, серотонин, а также активно изучаемые в последнее время простагландины [24]. Катехоламины, влияя на рецепторы, располагающиеся в стенках бронхов и легочных сосудах, вызывают сужение последних, а АТ II может вызывать как системный артериолоспазм, так и спазм сосудов мало-

Information about authors:

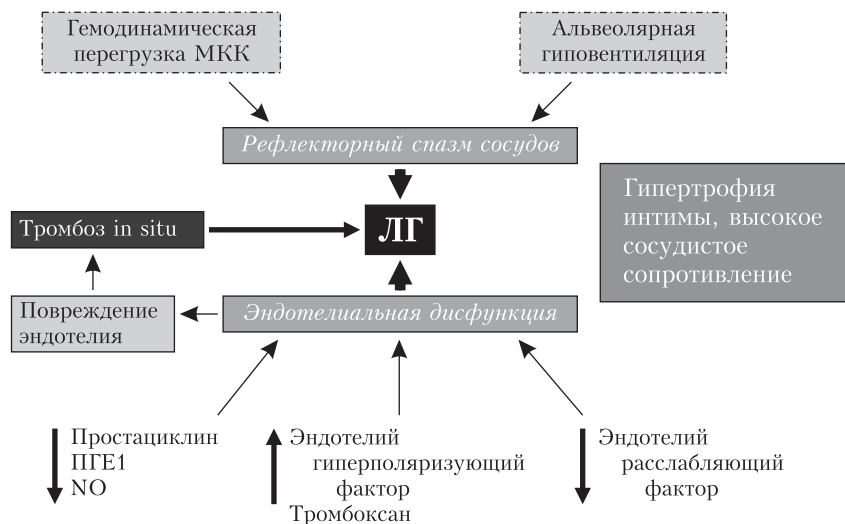
ZATOLOKINA Anastasia Olegovna, assistant, department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: a.o.zatolokina@gmail.com

BELOUSOVA Tamara Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: belousovavt@ngs.ru

LOSKUTOVA Svetlana Alexandrovna, doctor of medical sciences, professor, department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: kafokb@yandex.ru

ANDRYUSHINA Irina Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: iva_m@ngs.ru

Схема механизмов формирования синдрома ЛГ



го круга кровообращения [3, 24]. Гипоксия, а также нарушение инактивации АТ II в легких, несомненно, могут стимулировать и поддерживать развитие ЛГ [17]. Доказано, что АТ II является регулятором роста миоцитов и фибробластов, способствует развитию гипертрофии миокарда и мышечной стенки артерий, участвует в образовании кислородных радикалов и факторов воспаления, а также в целом ряде других процессов, конечным итогом которых является развитие и прогрессирование СН [37].

Большое внимание уделяется влиянию на гемодинамику малого круга кровообращения простагландинов. Многочисленные исследования показывают, что уровень активного вазодилатора простаглицлина (вырабатываемого в эндотелии) при различных формах ЛГ понижается [10, 20, 30]. При ЛГ существенно понижается уровень простаглицлина, который, помимо выраженной сосудорасширяющей, обладает и противосвертывающей активностью, в то время как уровень тромбоксана А2 — мощного вазоспастического и прокоагулянтного агента, продуцируемого тромбоцитами, значительно возрастает. Так, стимуляция рецепторов к тромбоксану А2 или стимуляция высвобождения его из тромбоцитов вызывает ЛГ у экспериментальных животных. Кроме того, введение тромбоксана А2 способствует повышению давления в системе ЛА и приводит к его снижению при использовании ингибитора ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) эналаприла [20, 24].

Факторы, обеспечивающие повышение тонуса артериального протока, изучены мало. К ним относится, например, уровень содержания внеклеточного кальция. Доказана чувствительность гладкомышечной стенки артериального протока (АП) к контрактильному влиянию кальция и эндотелина-1 [32].

Механизмы поддержания артериального протока (АП) открытым, изучены значительно лучше. В первую очередь, это высокое давление крови в просвете сосуда, обусловленное высоким сосудистым со-

противлением легочных артериол [3, 32]. Стенка АП чувствительна к действию простагландинов, вырабатываемых в самой стенке, и к уровню циркулирующего простаглицлина Е2 [28]. Значительна роль эндогенного оксида азота, который также вырабатывается в стенке АП и поддерживает его открытым, что доказано клинически и в эксперименте [28, 32]. Оксид углерода (СО) также является вазодилатором и обнаруживается в эндотелии и мышечной стенке АП. Количество СО, вырабатываемое стенкой АП в обычных условиях, не может значительно повлиять на его тонус, в то время как увеличение его синтеза, например, при эндотоксинемии, способствует проявлению его вазодилатирующего эффекта [11, 18, 34].

Лёгочная ткань богата арахидоновой кислотой — предшественником простаглицлинов. Следовательно, дополнительным фактором, способствующим поступлению простаглицлинов в кровь, является легочное повреждение, например, обусловленное продленной ИВЛ.

Таким образом, факторы и патофизиологические механизмы, способствующие повышению давления в сосудах малого круга кровообращения, являются актуальными для функционирования артериального протока.

По совокупности вышеизложенных патогенетических аспектов у детей с БЛД на ранних стадиях ее формирования и наличием ГЗФАП происходит процесс ремоделирования сосудистой стенки (избыточная пролиферация клеток, гиперплазия интимы, гипертрофия мышечного слоя стенки, нарушения механизмов апоптоза, воспалительные и фибротические изменения, развивается тромбоз in situ). В свою очередь, повышение сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения рано или поздно отражается на функции правых отделов сердца. Постоянно увеличенная нагрузка на правый желудочек приводит к гипертрофии его миокарда и дилатации полостей, истончению и ремоделированию его стенок,

а впоследствии — к усугубляющейся правожелудочковой СН.

В медицинской практике существует несколько фармакологических подходов к лечению синдрома ЛАГ: применение препаратов поддерживающей группы или симптоматической терапии, направленной на снижение степени вазоконстрикции, сердечной недостаточности, одышки и тромбоэмболических осложнений, и применение препаратов, воздействующих на патофизиологические аспекты эндотелиальной дисфункции [23].

Антагонисты эндотелиновых рецепторов являются препаратами, способными ограничивать как вазоконстрикторное, так и пролиферативное влияние эндотелина, и таким образом улучшать клиническое течение заболевания. В настоящее время препарат бозентан является первым и основным из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов. Механизм его действия заключается в блокировании обоих типов эндотелиновых рецепторов (ЭТА и ЭТВ), и таким образом он снижает сопротивление системных и легочных сосудов, что приводит к повышению сердечного выброса без увеличения частоты сердечного ритма [4, 25]. Проведенные клинические исследования показали, что бозентан эффективно повышает переносимость физических нагрузок, снижает риск прогрессирования функциональных нарушений, увеличивая время до клинического ухудшения и выживаемость больных с легочной артериальной гипертензией различных клинических групп [6, 7]. В том числе, проведены рандомизированные контролируемые исследования, доказывающие эффективность применения бозентана (траклира) у детей, в частности, с ВПС (BREATH-3, BREATH-5, FUTURE-1) [7, 31]. Однако, данных о возможном влиянии антагонистов эндотелиновых рецепторов на ЛГ при БЛД у детей, родившихся недоношенными и с ГЗФАП в анамнезе, нет, как и рекомендаций о возможности его применения. Вместе с тем, в настоящее время бозентан является единственным ЛАГ-специфичным препаратом, официально разрешенным в России для применения в детской практике.

Ингибитор фосфодиэстеразы-5 силденафил оказывает вазодилатирующий эффект и ремоделирование легочной сосудистой стенки, улучшает показатели легочной гемодинамики и функциональные возможности больных с ЛАГ [9]. Однако, ввиду того, что в России силденафил официально не одобрен для применения в детской практике, т.е. относится к препаратам категории «off label» (назначаемых вне инструкции), данное показание к применению также не имеет официальной регистрации, назначение его в клинической практике существенно затруднено. Последнее обстоятельство обусловлено также отсутствием официально установленного в РФ регламента по применению препаратов категории «off label». В этой связи, назначение данного препарата требует, как минимум, проведения врачебного консилиума, заключения ВКК и оформления информированного согласия родителей или других законных представителей ребенка.

Блокаторы кальциевых каналов считаются препаратами первого ряда для пациентов с ЛГ с учетом значимости патофизиологического аспекта перегрузки мышечных клеток легочных артерий кальцием. Используется данная группа препаратов у пациентов с положительным тестом на вазореактивность [33]. Следует помнить, что детям с сердечной недостаточностью антагонисты кальция противопоказаны.

Наряду с этим, в комплексе поддерживающей терапии данной категории пациентов с БЛД и ЛГ необходима коррекция формирующейся СН. Препаратами, рекомендуемыми к назначению детям с любой степенью ХСН (НК), являются ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ). ИАПФ снижают уровень как тканевого, так и плазменного АПФ, который катализирует два процесса — синтез АТ II и разрушение брадикинина. Расширение сосудов и снижение АД на фоне приёма ИАПФ обусловлено отсутствием АТ II и сосудорасширяющим действием брадикинина. ИАПФ способствуют нормализации функции эндотелия, в частности, повышают синтез оксида азота, что называют плеiotропным эффектом (положительным действием ИАПФ, которое напрямую не связано со способностью снижать артериальное давление) [20, 37]. К другим плеiotропным эффектам относятся противовоспалительное действие (снижение уровня С-реактивного протеина, фибриногена), активация фибринолиза, антипролиферативное действие [27]. Улучшая кровоток в миокарде, ИАПФ эффективно предупреждают развитие и прогрессирование СН. Следует особо отметить способность ИАПФ вызывать обратное развитие уже сформировавшейся гипертрофии миокарда желудочков. Из препаратов данной группы у детей первого года жизни возможно использование только каптоприла.

В терапии ГЗФАП также имеется несколько подходов: консервативный (медикаментозный) и хирургический. Медикаментозное лечение основано на подавлении синтеза простагландинов, одного из основных факторов, поддерживающих артериальный проток открытым. С этой целью используют внутривенное введение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ингибиторов циклооксигеназы [41]. К наиболее распространенным относятся внутривенные формы ибупрофена и индометацина, которые эффективны в закрытии ОАП [22]. Хирургическая коррекция осуществляется путем клипирования АП и показана недоношенным новорожденным с ГЗФАП, зависимым от ИВЛ, в случае неэффективности проведения двух курсов внутривенного ибупрофена, либо при наличии противопоказаний к применению НПВП [12, 39]. Хирургический способ коррекции признается как сопряженный с большим числом осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причиной формирования БЛД у ребенка, родившегося недоношенным, является совокупность сложных и многогранных патофизиологических механиз-

мов, в частности, среди наиболее изученных — выраженная морфофункциональная незрелость (гестационный возраст при рождении менее 27 недель), РДСН, длительно существующие респираторные нарушения и потребность в респираторной поддержке, особенно методом продленной ИВЛ, внутриутробное развитие в условиях хориоамнионита, врожденные и нозокомиальные инфекции и т.п. Вместе с тем, немаловажную роль в формировании БЛД и сопряженной с ней ЛГ играет наличие перегрузки МКК по причине ГЗФАП (при сбросе крови слева направо).

Современные подходы к терапии ЛАГ у взрослых позволяют останавливать прогрессирование ремоделирования сосудов легких, облегчение дыхательных нарушений и приостанавливают прогрессирование ХСН. Однако, когда речь идет о детях, родившихся недоношенными с БЛД, особенно на стадиях раннего ее развития, с сопутствующим ГЗФАП, возможнос-

ти клинициста в терапии ЛГ значительно ограничены по разным причинам. Это связано не только с отсутствием правовой «возможности» применения патогенетически оправданных препаратов (категории «off label») по возрасту, но и отсутствием регистрации показаний к их применению по данному поводу.

Сложность заключается также и в антагонизме методов лечения и фармакодинамики препаратов, применяемых для лечения БЛД и ЛАГ, и патофизиологических, анатомических особенностей АП. Вместе с тем, препаратом, который способствует снижению сосудистого тонуса, профилактует развитие и прогрессирование ЛАГ и СН, и при этом не препятствует спонтанному закрытию ГЗФАП, является ИАПФ — каптоприл. Использование данной группы препаратов является одним из способов коррекции ЛГ у детей с БЛД при наличии у них симптомов правожелудочковой застойной СН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Agapitov LI. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in children. *The attending physician*. 2014; (4): 50-54. Russian (Агапитов Л.И. Диагностика и лечение легочной гипертензии у детей // Лечащий врач. 2014. № 4. С. 50-54.)
2. Agapitov LI, Belozerov YM. Endothelin and von Willebrand factor in children with pulmonary hypertension. Proceedings of the V Congress «Modern technologies in pediatrics and pediatric surgery». М., 2006. P. 151-152. Russian (Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М. Эндотелин и фактор Виллебранда у детей с легочной гипертензией /Материалы V конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2006. С. 151-152.)
3. Andronov EV, Kirich VF, Ivanov AN, Mamontov NV. The role of nitric oxide in the regulation of microcirculation. *Physiology and Pathophysiology*. 2007; (3): 39-44. Russian (Андронов Е.В., Кирич В.Ф., Иванов А.Н., Мамонтова Н.В. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции // Физиология и патофизиология. 2007. № 3. С. 39-44.)
4. Arkhipova OA, Martynyuk TV, Lazutkina VK. The use of non-selective endothelin receptor antagonist in idiopathic pulmonary hypertension. *Therapeutic Archives*. 2010; (11): 1-4. Russian (Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Лазуткина В.К. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина при идиопатической легочной гипертензии // Терапевтический архив. 2010. № 11. С. 1-4.)
5. Bancalari E. Changes in the Pathogenesis and Prevention of Chronic Lung Disease of Prematurity. *American J. of perinatology*. 2001; 18 (1): 19.
6. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003. 73: 810-815.
7. Berger R, Beghetti M, Humpl T. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012; 379: 537-546.
8. Bokeria LA et al. Pediatric hypertensive vascular disease of the lungs associated with congenital heart disease: Clinical guidelines. М., 2015. Russian (Бокерия Л.А. и соавт. Педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. Клинические рекомендации. М., 2015.)
9. Bokeria LA, Gorbachev SV, Shkol'nikova MA. Guidelines for pulmonary hypertension in children. М., 2013. 461 p. Russian (Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Школьников М.А. Руководство по легочной гипертензии у детей. М., 2013. 416 с.)
10. Christman B, McPherson C, Newman J et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *The New Engl. J. Med.* 1992; 327 (2): 70-75.
11. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol. Neonate*. 2006; 89: 330-335.
12. Clyman RI. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th edition. Elsevier Inc., 2005. P. 816-822.
13. Degtyareva EA, Ovsyannikov DY, Zaitseva NO et al. Pulmonary hypertension and «lung heart» in children with bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors, and therapy. Abstracts. VII Congress «Pediatric Cardiology 2012». М., 2012. P. 230-231. Russian (Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О. и др. Легочная гипертензия и «легочное сердце» у детей с бронхолегочной дисплазией: частота, факторы риска, терапия /Тезисы. VII Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2012». М., 2012. С. 230-231.)
14. Del Moral T, Claire N, Van Buskirk S, Bancalari E. Duration of patent ductus arteriosus as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2001; (49): 282-287.
15. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Fed. Clinical guidelines. М., 2013. Russian (Диагностика и лечение легочной гипертензии: Росс. Рекомендации. М., 2013.)
16. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010; (121): 20-25.
17. Diseases of the heart and blood vessels: A Guide for Physicians /Ed. Chazova EI. М.: Medicine, 1992. Vol. 3. 443 p. Russian (Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей /под ред. Чазова Е.И. М.: Медицина, 1992. Т. 3. 443 с.)
18. Fox JJ, Ziegler JW, Dunbar DI et al. Role of nitric oxide and cGMP system in regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 1996; 271: 2638-2645.
19. Fraisse A, Xavier J, Schliech JM. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch. Cardiovasc. Dis*. 2010; (103): 66-74.
20. Hoshikawa Y, Voelkel N, Gesell T et al. Prostacyclin receptor dependent modulation of pulmonary vascular remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; (164): 314-318.
21. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; (173): 1023-1030.
22. Ionov OV, Krjuchko DS, Mostovoy AV, Prutkin ME, Sapun OI, Degtyarev DN. The draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. М., 2014. Russian (Ионов О.В., Крючко Д.С., Мостовой А.В., Пруткин М.Е., Сапун О.И., Дегтярев Д.Н. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению открытого артериального протока у недоношенных детей. М, 2014.)
23. Ivanov SN, Gorbatyh YN, Volkova TG. Experience of diagnosis and treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Orenburg Medical Journal*. 2013; (3): 49-50. Russian (Иванов С.Н., Горбатов Ю.Н., Волкова Т.Г. Опыт диагностики и лечения детей с легочной артериальной гипертензией //Оренбургский медицинский журнал. 2013. № 3. С. 49-50.)

24. Ivanov SN, Starovoitova EA, Ogorodova LM, Kulikov ES The role of the of endothelium in the formation of pulmonary hypertension in children. *Problems of modern pediatrics*. 2008; 7 (1): 91-95. Russian (Иванов С.Н., Старовойтова Е.А., Огородова Л.М., Куликов Е.С. Роль функционального состояния эндотелия в формировании легочной гипертензии у детей //Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7, № 1. С. 91-95.)
25. Ivanov SN, Volkov TG, Volkova RV, Cherniavsky AM, Cherniavsky MA, Efimenko VG. The use of bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2014; (10): 37-45. Russian (Иванов С.Н., Волкова Т.Г., Волков Р.В., Чернявский А.М., Чернявский М.А., Ефименко В.Г. Использование бозентана (траклир) в лечении легочной артериальной гипертензии //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 10. С. 37-45.)
26. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatology*. 2001; (6): 63-73.
27. Kovaleva MV. Cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme with genetically determined hypertension. *Bulletin of VSMU*. 2011; 10 (4): 160-167. Russian (Ковалева М.В. Кардиопротекторное действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при генетически обусловленной артериальной гипертензии //Вестник ВГМУ. 2011. Т. 10, № 4. С. 160-167.)
28. Kryuchko DS, Baibarina EN, Rudakova AA. Patent ductus arteriosus in preterm infants: a tactic neonatologist. *Problems of modern pediatrics*. 2011; 10 (1): 58-65. Russian (Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога //Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10, № 1. С. 58-65.)
29. Kryuchko DS, Baibarina EN, Antonov AG, Rudakova AA. Patent ductus arteriosus in premature infants. *Questions of Practical Pediatrics*. 2010; 5 (2): 57-65. Russian (Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных //Вопросы практической педиатрии. 2010. Т. 5, № 2. С. 57-65.)
30. Kuznetsov VI, Sturov NV. Lectures for doctors. *Zemsky doctor*. 2010; (2): 9-12. Russian (Кузнецов В.И., Стуров Н.В. Лекции для врачей общей практики //Земский врач. 2010. № 2. С. 9-12.)
31. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y et al. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2007; 93 (6): 739-743.
32. Martyniuk TV, Masenko VP, Chazova IE et al. Endothelial dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *Kardiologia*. 1997; (10): 25-29. Russian (Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. и соавт. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией //Кардиология. 1997. № 10. С. 25-29.)
33. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA. 2009. Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2009.
34. Momma K, Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. *Pediatr. Res*. 1999; (46): 311-315.
35. Ovsyannikov DYU. The health care system for children, stradayuscheim bronchopulmonary dysplasia: Guide attending doctors. М.: Ministry of Internal Affairs, 2010. 152 p. Russian (Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практических врачей. М.: МВД, 2010. 152 с.)
36. Roland R. Bauer. The surfactant in neonatology. Prevention and treatment of respiratory distress syndrome of the newborn: Per. with it. М.: Med. lit., 2011. 96 p. Russian (Роланд Р. Бауэр. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс синдрома новорожденных: пер. с нем. М.: Мед. лит., 2011. 96 с.)
37. Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1996; (28): 803-812.
38. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000.
39. Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E: Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2012; (160): 929-935.
40. Efremov SO, Tumanyan MR, Anderson AG. The patent ductus arteriosus in preterm infants: pathophysiological features and modern approaches to diagnosis and treatment. *Children heart disease and blood vessels*. 2005; (1): 8-17. Russian (Ефремов С.О., Туманян М.Р., Андерсон А.Г. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных: патофизиологические особенности и современные подходы к диагностике и лечению //Детские болезни сердца и сосудов. 2005. № 1. С. 8-17.)
41. Volodin NN, Baibarina EN. Guidance premature infants with hemodynamically significant functioning arterial duct. М., 2010. Russian (Володин Н.Н., Байбарина Е.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. М., 2010.)
42. Zatolokina SA, Belousova TV, Arshakian KA, Spirina TS. The frequency of occurrence of pulmonary hypertension in children with chronic bronchopulmonary pathology. Abstracts. Avicenna-2016. P. 46-47. Russian (Затолокينا А.О., Белоусова Т.В., Аршакян К.А., Спирина Т.С. Частота встречаемости легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией //Тезисы. Авиценна-2016. С. 46-47.)

