

Легочная гипертензия при хронической бронхолегочной патологии у детей: взгляд на проблему с точки зрения пульмонолога

А.Р. Шудуева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6956-1418>, gustav_archibaldov@mail.ru

Ю.Л. Мизерницкий¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

О.С. Грознова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>, ogroznova@pedklin.ru

Л.И. Агапитов², <https://orcid.org/0000-0001-5562-6594>, li.agapitov@pmedpharm.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Пятигорский медико-фармацевтический институт; 357532, Россия, Пятигорск, проспект Калинина д. 11

Резюме

В структуре заболеваемости детей и подростков в Российской Федерации болезни органов дыхания стабильно занимают первое место. Данные регистров показывают, что у 10–12% детей с легочной гипертензией имеется ассоциированная хроническая патология легких. Являясь грозным осложнением таких хронических заболеваний легких, как гиперчувствительный пневмонит, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма и др., легочная гипертензия усугубляет тяжесть их клинического течения и в значительной степени обуславливает исход болезни. В статье обобщены современные данные о легочной гипертензии у детей различного возраста, связанной с хронической бронхолегочной патологией. Рассмотрены вопросы классификации, патогенетические механизмы, критерии и современные методы диагностики и лечения, а также прогноз. Авторы приходят к выводу, что, несмотря на углубленное изучение патогенетических аспектов развития легочной гипертензии при хронической бронхолегочной патологии у детей, позволившее в последнее время пролить свет на понимание многих ее аспектов, следует признать, что проблема в целом далека от своего разрешения. Крайне важно раннее выявление и лечение патологии легочной гемодинамики для предупреждения формирования легочного сердца. Легочная гипертензия, осложняющая течение хронических заболеваний легких, все еще остается неизлечимой и ассоциируется с высокой смертностью. До настоящего времени юных пациентов с легочной гипертензией часто обследуют и лечат на основе рекомендаций для взрослых. Однако различия в этиологии, клинических проявлениях и возможностях диагностики требуют особого подхода в изучении этой проблемы у детей, что ставит вопрос о необходимости разработки отдельных клинических рекомендаций для педиатрической практики.

Ключевые слова: дети, легочная гипертензия при хронической бронхолегочной патологии

Для цитирования: Шудуева А.Р., Мизерницкий Ю.Л., Грознова О.С., Агапитов Л.И. Легочная гипертензия при хронической бронхолегочной патологии у детей: взгляд на проблему с точки зрения пульмонолога. *Медицинский совет.* 2021;(17):300–309. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-300-309>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pulmonary hypertension in children with chronic bronchopulmonary pathology: a pulmonologist's perspective to the problem

Amina R. Shudueva¹, <https://orcid.org/0000-0002-6956-1418>, gustav_archibaldov@mail.ru

Yury L. Mizernitskiy¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Olga S. Groznova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>, ogroznova@pedklin.ru

Leonid I. Agapitov², <https://orcid.org/0000-0001-5562-6594>, li.agapitov@pmedpharm.ru

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357532, Russia

Abstract

The respiratory diseases are consistently ranked first in the morbidity pattern among children and adolescents in the Russian Federation. Registry data show that 10–12% of children with pulmonary hypertension have PH-associated chronic lung pathology. Pulmonary hypertension as a life-threatening complication of such chronic lung diseases as hypersensitive pneumonitis, bronchiectasis, bronchial asthma, etc. aggravates the severity of their clinical course and has a great impact on the outcome of the disease. The article summarizes modern data on pulmonary hypertension in children of various ages associated with chronic bronchopulmonary pathology. The issues of classification, pathogenetic mechanisms, criteria and modern methods of diagnosis and treatment, as well as prognosis are considered. The authors come to the conclusion that despite the in-depth study of the pathogenetic aspects of the development of pulmonary hypertension in chronic bronchopulmonary pathology in children,

which has recently made it possible to shed light on the understanding of many of its aspects, it should be admitted that the problem as a whole is far from being resolved. Early detection and treatment of pulmonary hemodynamic pathology is extremely important to prevent the formation of cor pulmonale. Pulmonary hypertension, which complicates the chronic lung diseases, is still incurable and is associated with high mortality. Now, young patients with pulmonary hypertension are still often examined and treated using guidelines for adult patients. However, differences in etiology, clinical presentations and diagnostic capabilities require a special approach to studying this problem in children, which raises the question of the need to develop separate clinical guidelines for pediatric practice.

Keywords: children, pulmonary hypertension in chronic bronchopulmonary pathology

For citation: Shudueva A.R., Mizernitskiy Yu.L., Groznova O.S., Agapitov L.I. Pulmonary hypertension in children with chronic bronchopulmonary pathology: a pulmonologist's perspective to the problem. *Medit'sinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):300–309. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-300-309>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости детей и подростков в Российской Федерации болезни органов дыхания стабильно занимают первое место [1]. Хронические бронхолегочные заболевания, начавшись у детей, нередко приводят к инвалидизации пациентов в зрелом возрасте и иногда и к драматическим исходам. Это определяет значимость данной проблемы не только для педиатрии, но и для клинической медицины в целом.

Данные регистров показывают, что у 10–12% детей с легочной гипертензией имеется ассоциированная хроническая патология легких [2]. Являясь грозным осложнением таких хронических заболеваний легких, как гиперчувствительный пневмонит (ГЧП), бронхоэктатическая болезнь (БЭ), бронхиальная астма (БА) и др., легочная гипертензия усугубляет тяжесть их клинического течения и в значительной степени обуславливает исход болезни [3].

Легочная гипертензия (ЛГ) – это гетерогенное заболевание, характеризующееся гемодинамическими нарушениями, увеличением среднего давления в легочной артерии, прогрессирующим ремоделированием легочной сосудистой сети, при отсутствии своевременно начатой терапии существенно ухудшающее качество жизни, приводящее к правожелудочковой недостаточности и в конечном итоге – к смерти.

Европейское респираторное общество (ERS) и Европейское общество кардиологов (ESC) определяют легочную гипертензию как патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением среднего легочного артериального давления (РАРм) ≥ 20 мм рт.ст. в состоянии покоя по оценке катетеризации правых отделов сердца (у доношенных детей старше 3 мес. жизни) [4].

В странах, где помощь пациентам с ЛГ централизована, распространенность ее значительно варьирует в зависимости от региона, возраста и пола, 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 1:1,7 до 1:3,4, в детской популяции дан-

ных различий не наблюдается: соотношение мальчиков и девочек равное [5].

Актуальная классификация ЛГ, принятая на 6-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии (WSPH, 2018), выделяет пять групп, каждая из которых имеет общие патофизиологические характеристики: 1) легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) (первичная); 2) легочная гипертензия, связанная с патологией левых камер сердца; 3) связанная с патологией легких и/или гипоксией; 4) ЛГ из-за обструкции легочной артерии; 5) ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами заболевания.

Легочная гипертензия (ЛГ), связанная с заболеванием легких и гипоксией (группа III), является одной из лидирующих по распространенности форм ЛГ и связана с повышенной заболеваемостью и смертностью. Эти больные представляют собой сложную, весьма гетерогенную группу, в которой прекапиллярная ЛГ чаще всего осложняет хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и/или эмфизему, развившуюся на фоне интерстициальной болезни легких (ИБЛ), обструктивного апноэ во сне и альвеолярной гиповентиляции в условиях высокогорья [6].

Педиатры отдельно выделяют ряд заболеваний легких, связанных с развитием легочной гипертензии у детей (*табл. 1*).

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ

Этиологические причины легочной гипертензии при заболеваниях легких отличаются многофакторностью.

В норме малый круг кровообращения представляет собой кровеносную систему низкого давления, что объясняется высокой растяжимостью сосудов, широким их просветом, меньшей длиной и поэтому малым сопротивлением току крови. Легочное сосудистое сопротивление является результатом естественного уменьшения калибра легочных сосудов по мере их ответвления от центральных артерий. При увеличении сердечного выброса, например во время стресса, легочная сосудистая сеть

- **Таблица 1.** Заболевания, сопровождающиеся формированием легочной гипертензии у детей, и их характеристика
- **Table 1.** Diseases causing pulmonary hypertension in children, and their characteristics

Заболевания	Проявления
Дисплазия альвеолярных капилляров со смещением вен или без него	Уменьшение альвеолярных капилляров, утолщение ткани альвеолярной перегородки и неспособность капилляров контактировать с альвеолярным эпителием. Выявлены геномные и генетические делеции кластера генов фактора транскрипции FOX в 16p24.1 и инактивирующие точечные мутации FOXF1
Бронхолегочная дисплазия	Пре- и постнатальное воздействие экзогенных факторов риска на структурно и функционально незрелые легкие приводит к постнатальным нарушениям ангиогенеза и альвеоляризации, связанным с аномальной сосудистой функцией (повышенный тонус, измененная реактивность, нарушение метаболизма) и структурой (пролиферация гладкомышечных клеток, измененная внеклеточная матричная структура)
Врожденная диафрагмальная грыжа	Порок развития, приводящий к серьезному ремоделированию сосудов и разрежению сосудистого русла. Дефект связан с гипоплазией легких различной степени
Гипоплазия легких	Генетические аномалии, резкое сокращение околоплодных вод, ведущее к снижению пренатального развития альвеол и сосудов
Легочный интерстициальный гликогеноз	Обусловлен аномальным накоплением гликогена в интерстиции легкого, что приводит к его утолщению и затрудняет диффузию газов через альвеолокапиллярную мембрану. У младенцев проявляется респираторным дистрессом
Легочный альвеолярный протеиноз	Редкое заболевание легких, при котором в альвеолах происходит аномальное накопление сурфактанта, препятствующего газообмену и влияющего на рост легких. Возможная причина: аутоантитела против GM-CSF. Мутации рецептора GM-CSF при наследственном ЛАП
Легочная лимфангиэктазия	Редкое нарушение развития легких, характеризующееся субплевральной, междолевой, периваскулярной и перибронхиальной лимфатической дилатацией. Возможно, связано с недоразвитием или функциональной недостаточностью путей, обеспечивающих отток лимфы к корню легкого. Может проявляться упорно рецидивирующим хилотораксом
Нарушения сурфактантного белка (SP)	Генетически обусловленный дефицит сурфактанта, приводящий к нарушению развития легких. При визуализации может проявляться как интерстициальное заболевание легких

может расширяться, чтобы обеспечить потребность в более высоких объемах крови, и задействуются артерии с относительно низкой перфузией. В результате этого в норме происходит незначительное изменение давления в легочной артерии.

Однако для хронической патологии легких характерны сосудистые изменения, ведущие к снижению способности выдерживать более высокий сердечный выброс, что, в свою очередь, приводит к повышению давления в легочной артерии. Кроме того, большинство хронических заболеваний легких приводят к выраженной в разной степени гипоксии: сосуды легких сокращаются в ответ на возникшую альвеолярную гипоксию. На ранних стадиях эти изменения могут носить обратимый характер при увеличении концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. Но длительно сохраняющаяся гипоксия провоцирует высвобождение вазоконстрикторов, таких как эндотелин и серотонин, являющихся мощными эндогенными вазоактивными медиаторами. Это приводит к гиперплазии клеток интимы и ее гипертрофии, вследствие чего повышается тонус сосудов [7].

Характерные для большинства хронических заболеваний легких персистирующее воспаление и хроническая гипоксемия способствуют повреждению сосудистого эндотелия и снижению синтеза эндогенных релаксирующих факторов: простаглицлина, простаглицдина, оксида азота и повышению образования факторов вазоконстрикции: эндотелина-1, тромбосана и др., усиливающих, кроме того, адгезию тромбоцитов и вызывающих микротромбозы [8]. Эти изменения приводят к пролиферации

клеток эндотелия с последующим его разрастанием и увеличением тонуса стенки сосудов.

Таким образом, одним из главных патогенетических звеньев развития легочной гипертензии является нарушение равновесия между естественными вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних, что поддерживает эндотелиальную дисфункцию.

Долгое время существовала серотониновая гипотеза развития ЛГ, основывающаяся на сосудосуживающих и пролиферативных свойствах серотонина или 5-гидрокситриптамина (5-HT). Имеющиеся данные, действительно, свидетельствуют о том, что эндотелиальные клетки легких пациентов с ЛГ экспрессируют в большом количестве триптофангидроксилазу-1 (TPH1), что приводит к увеличению эндотелиального синтеза серотонина, который в итоге может действовать на нижележащие гладкомышечные клетки легочной артерии (PASMС). Это вызывает сужение сосудов в легочных артериях через 5-HT-рецепторы и пролиферацию PASMС через транспортер серотонина (SERT) [9].

БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Е. Davide et al. в 2019 г. разделили все биомаркеры, участвующие в прогрессировании ЛГ, на различные группы: маркеры сосудистой дисфункции, маркеры воспаления, миокардиального стресса, низкого сердечного выброса и/или тканевой гипоксии.

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) представляет собой метилированное производное аминокислоты

L-аргинина. Будучи структурным аналогом L-аргинина, ADMA обладает способностью ингибировать синтез оксида азота (NO), что приводит к уменьшению образования NO в кровеносных сосудах [10].

Доказано, что повреждение эндотелия может вызывать увеличение концентрации ADMA в плазме, что связано с более низкой концентрацией NO и последующим повышением сосудистого тонуса. Несмотря на то что этот патологический механизм более специфичен для легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), в последнее время у больных хронической обструктивной патологией легких с легочной гипертензией была обнаружена более высокая концентрация ADMA по сравнению с контрольными здоровыми и стабильными больными ХОБЛ, не осложненной легочной гипертензией.

Натрийуретический пептид мозга (BNP) и продукт его N-концевого расщепления (NT-proBNP) секретируются кардиомиоцитами в ответ на стресс стенки желудочка из-за перегрузки давлением и/или увеличения объема, при этом NT-proBNP имеет более длительный период полувыведения. В метаанализе 25 педиатрических исследований NT-proBNP в сыворотке крови был идентифицирован как существенный прогностический фактор при ЛГ у детей [11]. Недавние исследования также показали применимость сывороточного NT-proBNP в качестве информативного биомаркера у младенцев с БЛД и ЛГ [12]. Но следует учесть, что абсолютные значения NT-proBNP сильно зависят от гестационного возраста и, таким образом, имеют ограниченное значение для диагностики и определения степени тяжести ЛГ у детей с БЛД. Однако определение уровня NT-proBNP в сочетании с эхокардиографией показало свою эффективность для оценки прогрессирования заболевания и/или ответа на лечение [13].

Конечные продукты гликирования (КПГ), образующиеся в результате неферментативного гликирования и окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот, связываются с рецепторами (pKПГ) на клеточной поверхности для индуцирования множества внутриклеточных сигнальных каскадных реакций. Плазменные рецепторы для конечных продуктов гликирования представляют собой иммуноглобулины, которые участвуют в иммунных и воспалительных реакциях. Так, например, связывание КПГ с их рецепторами приводит к активации НАДФН-оксидазы, которая усиливает образование активных форм кислорода (АФК) и в дальнейшем обуславливает развитие эндотелиальной дисфункции. Наличие их в альвеолярном пространстве и в крови при повреждении легких, позволило ряду авторов предложить их роль в качестве прогностических биомаркеров при хронических заболеваниях легких [14].

В работе E. Davide et al. в 2019 г. была отмечена роль сурфактантных белков (SPs), продуцируемых альвеолоцитами для поддержания функции и структуры альвеол. «Специфические сурфактантные белки используются в качестве маркеров повреждения легочной ткани, предикторов повреждения альвеол или сердечно-сосудистого прогностического маркера. Как RAGE, так и SPs связаны с изменением альвеолярных мембран при различных

кардиореспираторных заболеваниях, и по этой причине они могут играть роль прогностических маркеров при легочной гипертензии, развившейся на фоне патологии легких» [14].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ЛГ является серьезным осложнением у пациентов с интерстициальной патологией легких, но ранние симптомы легочной гипертензии трудно идентифицировать из-за их неспецифичности [15].

Обычно у пациентов с ЛГ в сочетании с заболеванием легких наблюдается невыраженное повышение давления в легочной артерии, коррелирующее с тяжестью основного заболевания легких, однако у некоторых пациентов наблюдается тяжелая ЛГ даже при не столь выраженном поражении паренхимы [16]. На первый план выступают симптомы основного заболевания нижних дыхательных путей. Клиническая картина непосредственно самой легочной гипертензии обусловлена развитием гипоксемии и низким сердечным выбросом: одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца, головокружения и синкопальные состояния. Следует отметить, что на начальном этапе ЛГ может протекать вовсе бессимптомно. Наиболее частым симптомом дебюта заболевания является одышка при физической нагрузке. Нередко отмечается диффузный цианоз, усиленный на кончиках пальцев, носа и мочках ушей. Для заболеваний легких характерен «теплый» цианоз (в отличие от «холодного» цианоза при поражении сердца). Большинство авторов связывают этот симптом с гипоксией и отмечают, что цианоз начинает определяться при уменьшении насыщения крови кислородом менее 85% [16].

У детей прогрессирование заболевания, осложненное правожелудочковой сердечной недостаточностью, характеризуется появлением периферических отеков, гепатомегалии, асцита. Дилатация легочного ствола или его ветвей может приводить к компрессии прилежащих структур с развитием осиплости голоса (вследствие сдавления возвратного гортанного нерва). Возможно развитие обструктивного синдрома (в результате компрессии бронхов); кровохарканья (вследствие разрыва бронхиальных артерий слизистой оболочки бронхов).

В отношении диагностических критериев легочной гипертензии мнение авторов расходится. На 6-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии, который состоялся в 2018 г. в Ницце, рабочая группа под руководством G. Simonneau предложила пересмотреть гемодинамическое определение ЛГ и снизить порог с ≥ 25 до >20 мм рт. ст. Многие участники симпозиума негативно отреагировали на предлагаемые изменения и аргументировали свое несогласие тем, что до сих пор неизвестно, как лечить пациентов с повышением давления в легочной артерии между 20 и 24 мм рт. ст., и что новое определение критериев может привести к гипердиагностике и, соответственно, чрезмерному лечению ЛГ [17].

Почему же давление в легочной артерии 25 мм рт. ст. и более стало критерием легочной гипертензии? В 1973 г. после резкого подъема заболеваемости т. н. первичной ЛГ в Германии, Австрии и Швейцарии, вызванной анорексигеном аминорекс фумарат, была проведена конференция ВОЗ, на которой участники конференции заявили, что «среднее давление в легочной артерии обычно не превышает 15 мм рт. ст., когда пациент находится в состоянии покоя лежа. Это значение мало зависит от возраста и никогда не превышает 20 мм рт. ст. Гипертензия, безусловно, присутствует, если давление превышает 25 мм рт. ст.». Тогда же было признано, что давление 20 мм рт. ст. является верхней границей нормы. Позже в работе G. Kovacs et al. 2009 г. было подтверждено, что нормальное СДЛА составляет 14,0 мм рт. ст. со стандартным отклонением 3,3 мм рт. ст. [18].

Таким образом, порог 25 мм рт. ст. стал скорее прагматическим, а не научным, чтобы отличить редкие, но тяжелые случаи первичной ЛГ от других более распространенных причин ЛГ, вызванных, в частности, хроническими заболеваниями легких или сердца, которые обычно стартуют с гораздо более низких уровней давления в ЛА [17].

Несмотря на внесенные существенные коррективы в гемодинамическую классификацию ЛГ на 6-м Всемирном конгрессе по ЛГ в Ницце, рабочей группой «Клинических рекомендаций по легочной гипертензии» было предложено сохранить диагностический критерий ЛГ (среднее ДЛА \geq 25 мм рт. ст.), принятый Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2015 г. [19]. В текущих рекомендациях EPPVDN 2019 г. все же $mPAP > 20$ мм рт. ст. окончательно рассматривается в качестве порогового значения для установления диагноза ЛГ [20].

При осуществлении диагностического поиска электрокардиография (ЭКГ) пусть и не является методом специфической диагностики, но все же позволяет выявить признаки повышения электрической активности правого желудочка (ПЖ) (амплитуда зубца R>>S в правых грудных отведениях, особенно в V1 и V2), а также правого предсердия (ПП) (высокий (>2,5 мм) остроконечный зубец P-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо. Повышение электрической активности ПЖ выявляется у 87%, отклонение электрической оси сердца вправо – у 79% больных с ЛГ. Однако нельзя забывать, что ввиду невысокой чувствительности и специфичности метода даже у пациентов с тяжелой ЛГ может обнаружиться неизменная ЭКГ [20].

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, т. к. не только позволяет оценить уровень систолического давления в легочной артерии, но и дает важную информацию о причине и осложнениях ЛГ.

С помощью этого метода диагностики можно исключить поражения клапанов, болезни миокарда, врожденные пороки с шунтированием крови слева направо, приводящие к развитию ЛГ [18].

При отсутствии обструкции выносящего тракта правого желудочка по степени трикуспидальной регургитации

можно расчетным путем определить величину систолического давления в легочной артерии (СДЛА) с помощью модифицированного уравнения Бернулли:

$$\Delta P = 4V^2,$$

где ΔP – градиент давления через трехстворчатый клапан,

V – скорость трикуспидальной регургитации в м/с.

- Если $\Delta P < 50$ мм рт. ст., то систолическое давление в легочной артерии равняется ΔP .
- При $\Delta P < 85$ мм рт. ст. СДЛА равно $\Delta P + 10$ мм рт. ст.
- При $\Delta P > 85$ мм рт. ст. СДЛА равно $\Delta P + 15$ мм рт. ст.

К сожалению, при всей информативности данного метода у пациентов с прогрессирующим заболеванием легких ЭхоКГ имеет ограниченную точность в диагностике ранних стадий ЛГ. В исследовании 374 пациентов, ожидающих трансплантации легких, S.M. Arcasoy et al. в 2003 г. обнаружили, что использование ЭхоКГ для измерения легочного сосудистого давления у пациентов с обструктивными или интерстициальными заболеваниями легких возможно только у 44% исследуемых. Оказалось, что определяемое легочное давление неточно у 52% этой подгруппы, и использование этого метода в качестве единственного диагностического инструмента приведет к завышенной оценке ЛГ у пациентов [21]. И все же при всех своих особенностях и недостатках трансторакальная эхокардиография остается исследованием первой линии для диагностики легочной гипертензии, поскольку является доступным и неинвазивным методом диагностики. Однако ни один из эхокардиографических показателей в изолированном виде не может претендовать на единственно определяющую роль в установлении диагноза ЛГ. Если у больного выявляется повышение расчетного пикового систолического давления в легочной артерии, это позволяет только включить ЛГ в дифференциально-диагностический ряд. Чтобы обоснованно предполагать по данным эхокардиографии наличие ЛГ, необходимо выявить совокупность показателей, характерных для ЛГ. Основными показателями, помимо повышения расчетного пикового систолического давления в легочной артерии, являются: ремоделирование правого желудочка по типу дилатации, расширение легочной артерии и/или ее ветвей, снижение экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE), признаки повышения диастолического давления в легочной артерии. Дополнительными показателями, указывающими на вероятность диагноза ЛГ по данным эхокардиографии, являются: дилатация правого предсердия, гипертрофия свободной стенки правого желудочка, изменение индекса эксцентричности левого желудочка (из-за сдавления его расширенным правым). Только при выявлении совокупности эхокардиографических изменений, характерных для ЛГ, данный диагноз может рассматриваться как правомерный.

При рентгенографии легких выявляются специфические для основного заболевания изменения бронхосудистого рисунка. Однако в 10% случаев они могут не определяться. На рентгенограмме при хроническом легочном сердце обнаруживают выбухание дуги легочной артерии. Легочный рисунок обеднен по периферии.

Расширен контур правого желудочка, правый атриовентрикулярный угол приподнят, наибольшая выпуклость тени правого желудочка примыкает к диафрагме [16, 22].

При исследовании функции легких у пациентов с идиопатическим фиброзом легких (ИЛФ) обнаруживалось снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ), причем это снижение коррелировало с прогрессированием заболевания. Однако ДСЛ также может быть уменьшена и у пациентов с ЛГ без фиброза легких.

Деструкция паренхимы легких и накопление рубцовой ткани как таковые полностью не объясняют развитие ЛГ у пациентов с ИЛФ. Хотя снижение ДСЛ является наиболее признанным отклонением в тестах функции легких у пациентов с ЛГ, сам по себе этот показатель неспецифичен. ДСЛ может быть уменьшена также под действием других факторов, таких как хроническая тромбоэмболия легочной артерии, эмфизема, курение сигарет, отек легких, вызванный сердечной недостаточностью, анемия [23]. Таким образом, одно только исследование функции легких имеет ограниченную прогностическую ценность для выявления ЛГ у пациентов с ИЛФ.

Некоторыми авторами рекомендуется определение функционального состояния эндотелия на основе оценки эндотелий-зависимой вазодилатации методом механической стимуляции эндотелия периферических артерий усиленным кровотоком после артериальной окклюзии с целью выделения групп риска по формированию легочной гипертензии [24].

У пациентов с легочной гипертензией, возникшей на фоне тяжелой бронхиальной астмы, гиперчувствительного пневмонита, а также бронхоэктатической болезни, было установлено достоверное снижение показателей максимальной и тотальной поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД), коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в сравнении со здоровыми детьми, которое возникает раньше нарушений легочной гемодинамики. Было выявлено, что факторами риска развития легочной гипертензии у детей с различной хронической бронхолегочной патологией явились показатель максимальной ПЗВД менее 10% (патологический показатель – менее 5%), значение тотальной ПЗВД менее 850%-с (патологическое значение – менее 520%-с), а значение коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига менее 0,25 (при этом о выраженном нарушении функционального состояния эндотелия свидетельствует значение коэффициента менее 0,12) [24].

Проведение компьютерной томографии грудной клетки с высоким разрешением (КТВР) рекомендовано больным для оценки структуры, анатомии и особенностей гемодинамики легочного сосудистого русла. Ее информативность особенно велика у пациентов с легочным фиброзом для оценки состояния паренхимы легких, а также используется для прогнозирования сопутствующей легочной гипертензии. Правда, стоит учитывать, что увеличение сегментарной легочной артерии только в одной или двух долях может оказаться лишь компенсаторным механизмом для перенаправления кровотока

от фиброзной доли, при этом не влияющим на среднее легочное давление [25].

Магнитно-резонансная томография сердца – наиболее совершенный неинвазивный инструмент визуализации сердечно-сосудистой системы для оценки ЛГ. Фактически эта технология считается золотым стандартом в количественной оценке объема и функции камер сердца и не имеет ограничений, присущих трансторакальной эхокардиографии (операторозависимость, углозависимость, снижение информативности при узком эхокардиографическом окне).

Однако всегда важно помнить, что значительный риск седации/общей анестезии, необходимой для проведения вышеупомянутых методов исследования, а также высокая стоимость и более низкая доступность этих методов исследования у пациентов с ЛГ должны быть уравновешены с потенциальной пользой от МРТ или КТ-исследований и их влиянием на будущую терапию каждого пациента с ЛГ [20].

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ

С целью прогнозирования развития легочной гипертензии у детей были условно выделены несколько этапов диагностического поиска. На первом этапе проводится отбор пациентов с тяжелой БА и выраженными бронхообструктивными нарушениями, с ГЧП и фиброзными изменениями легких, с заболеваниями, сопровождающимися распространенными БЭ, а также детей с нарушением функции внешнего дыхания (снижением ОФВ1 и ЖЕЛ) для дальнейшего проведения ЭКГ и трансторакальной доплер-ЭхоКГ. У детей с выявленной совокупностью основных (а желательны и дополнительных) эхокардиографических показателей, характерных для ЛГ, диагностируется ЛГ. Дети, не имеющие всей полноты основных эхокардиографических показателей, характерных для ЛГ, составляют основную группу риска по формированию ЛГ. На третьем этапе с целью оценки функционального состояния эндотелия у больных с хронической бронхолегочной патологией и нормальным средним давлением в ЛА исследуется ПЗВД и определяется плазменная концентрация эндотелина-1 и фактора Виллебранда (ФВ).

Нарушение поток-зависимой вазодилатации (отклонение от нормы хотя бы одного показателя) указывает на повышенную вероятность возникновения ЛГ у детей с хронической бронхолегочной патологией. Также повышает риск формирования ЛГ увеличение уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда [3]. Выявляемая реакция индикаторов эндотелиальной дисфункции в виде значительного увеличения уровня фактора Виллебранда и эндотелина-1 в плазме крови говорит о нарушении адгезивной и вазоконстрикторной функции эндотелия при этой патологии [26].

Взаимосвязь выраженности легочной гипертензии с ПЗВД и плазменной концентрацией эндотелина-1 и фактора Виллебранда может свидетельствовать о ключевой роли эндотелиальной дисфункции в станов-

лении заболевания у детей. В то же время в ряде исследований установлено отсутствие положительной корреляции между маркерами дисфункции эндотелия и гемодинамическими индикаторами легочной гипертензии у взрослых пациентов с длительно существующим повышенным давлением в системе легочного круга кровообращения. По мере стабилизации легочной гипертензии ведущая роль патологии эндотелия, по-видимому, уступает свое место другим механизмам, таким как ремоделирование легочных сосудов, приводящим к стойкой вазоконстрикции [26].

На заключительном этапе производят отбор больных для формирования групп с наибольшим риском по развитию ЛГ. Этим детям показаны, помимо пульмонолога, динамическое наблюдение кардиолога, контроль легочной гемодинамики и проведение целенаправленных лечебно-профилактических мероприятий [3]. Также этой категории больных рекомендовано (при отсутствии противопоказаний) проведение компьютерной томографии легких высокого разрешения и магнитно-резонансной томографии сердца.

Таким образом, в настоящее время не существует единого неинвазивного теста, который позволял бы точно определять и диагностировать ЛГ у пациентов с различными хроническими заболеваниями легких. Результаты приведенных выше исследований в дальнейшем могут быть подтверждены инвазивной катетеризацией правых отделов сердца. Именно катетеризация правых камер сердца остается золотым стандартом для постановки диагноза легочной гипертензии. Также данные катетеризации правых камер сердца заложены в определение ЛГ. Поэтому чисто теоретически данный диагноз, не подтвержденный катетеризацией, неправомерен. Но катетеризация правых камер – это инвазивный, высокозатратный и неширокодоступный метод диагностики, который имеет свои противопоказания к применению. Он должен выполняться в специализированной клинике, поскольку многие методы премедикации, широко используемые у пациентов без ЛГ, снижают давление в легочной артерии, приводят к искажению полученных данных и сводят на нет ценность исследования. Поэтому всегда необходимо четко понимать, на какие вопросы ответит катетеризация правых камер сердца и как это изменит тактику лечения и ведения конкретного больного с подозрением на ЛГ. Катетеризацию правых камер сердца рекомендуется обязательно выполнять пациентам с патологией легких при планирующейся трансплантации легких.

В своей работе S.D. Nathan et al. в 2019 г. предлагали адаптировать определение ЛГ в контексте хронических заболеваний легких [27]:

- ХЗЛ без ЛГ (mPAP < 21 мм рт. ст. или mPAP 21–24 мм рт. ст. с легочным сосудистым сопротивлением (PVR) < 3 единиц Вуда (WU)).
- ХЗЛ с ЛГ (mPAP 21–24 мм рт. ст. с PVR ≥ 3 WU или mPAP 25–34 мм рт. ст.) (CLD-PH).
- ХЗЛ с тяжелой ЛГ (mPAP ≥ 35 мм рт. ст. или mPAP ≥ 25 мм рт. ст. с низким сердечным индексом (<2,0 л мин⁻¹·м⁻²)) (тяжелая ЛГ с ХЗЛ).

Европейское сообщество специалистов по заболеваниям легочных сосудов у детей предлагает более расширенные показания для катетеризации сердца [20].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗ

Выбор тактики лечения ЛГ у детей зависит от тяжести заболевания, скорости ее прогрессирования и, увы, ограничен спектром препаратов, разрешенных к применению в детском возрасте.

Основные цели терапии ЛГ у детей, как правило, зависят от реальной клинической ситуации, но среди них выделяют базовые стратегические задачи, требующие решения в конкретной ситуации: 1) подавление патологической вазоконстрикции и сдерживание структурного ремоделирования легочных сосудов; 2) коррекция гипоксемии; 3) поддержание функции правого желудочка; 4) лечение основного заболевания.

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

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

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

3) специфическую терапию ЛГ, включая медикаментозную вазодилатирующую, антипролиферативную, и хирургическое лечение [28].

Назначение кислорода показано при всех формах ЛГ [29].

Современная специфическая терапия ЛГ воздействует на три основных звена ее патогенеза, в основе каждого из которых лежит эндотелиальная дисфункция, включая пути эндотелина, оксида азота/циклического гуанозинмонофосфата и простациклина. В настоящее время существует несколько групп препаратов патогенетической терапии легочной гипертензии, три из которых уже используются в клинической практике: 1) антагонисты рецепторов эндотелина-1 (бозентан, амбризентан, мацитентан); 2) препараты, влияющие на путь NO – цГМФ: ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил; тадалафил, варденафин), стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат); 3) синтетические аналоги эндогенного простациклина (эпопростенол, илопрост, трепростинил, берапрост), а также агонист рецепторов простациклина селексипаг. В Российской Федерации зарегистрированы для применения у больных с ЛАГ бозентан, амбризентан, мацитентан, силденафил, риоцигуат, селексипаг и илопрост, и только один бозентан имеет разрешение для применения в детском возрасте. Применение силденафила, илопроста и амбризентана – off-label [26]. Для лечения ЛГ, развившейся на фоне хронического бронхолегочного заболевания, наиболее широко применяются ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил). Применение препаратов про-

стацikliнового ряда не находит поддержки у большинства исследователей. Остальные группы препаратов могут с осторожностью применяться в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск от их применения.

Прогноз легочной гипертензии у детей зависит от формы, стадии развития и течения основного заболевания. Ежегодная смертность при современных методах лечения составляет 15% [30].

У детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями крайне важно раннее выявление и лечение патологии легочной гемодинамики для предупреждения формирования легочного сердца. Определение прогноза заболевания является сложной, но необходимой задачей, решение которой формирует стратегию терапии у детей с ЛГ. Стратификация риска включает комплексную оценку клинических признаков и симптомов в сочетании с данными расчетов параметров гемодинамики, определением функционального класса, состояния и степени нарушения функции правого желудочка, результатами лабораторных тестов.

Стратификация риска у детей с ЛГ представлена в табл. 2 [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, до настоящего времени юных пациентов с ЛГ часто обследуют и лечат на основе рекомендаций для взрослых. Несмотря на это, совершенно очевидно, что различия в этиологии, клинических проявлениях и возможностях диагностики требуют особого подхода в изучении этой проблемы у детей, что ставит вопрос о необходимости разработки отдельных клинических рекомендаций для педиатрической практики.

Несмотря на углубленное изучение патогенетических аспектов развития легочной гипертензии при хронической бронхолегочной патологии у детей, позволившее в последнее время пролить свет на понимание многих ее аспектов, следует признать, что проблема в целом далека от своего разрешения.

● **Таблица 2.** Стратификация риска у детей с ЛГ [28]
● **Table 2.** Risk stratification in children with PH [28]

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

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

Хотя с начала эры специфической терапии легочной гипертензии у детей наметилась тенденция к улучшению ее прогноза, данная патология, осложняющая течение хронических заболеваний легких, все же еще остается неизлечимой и ассоциируется с высокой смертностью.

Поступила / Received 19.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.08.2021
Принята в печать / Accepted 11.08.2021

Список литературы

- Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., Корсунский А.А. *Организация работы современного педиатрического пульмонологического центра*. М.; 2008. 176 с. Режим доступа: <http://libed.ru/knigi-nauka/385575-1-ministerstvo-zdravoohraneniya-socialnogo-razvitiya-rossiyskoy-federacii-federalnoe-agentstvo-visokotekhnologichnoy.php>.
- Rosenzweig E.B., Abman S.H., Adatia I., Beghetti M., Bonnet D., Haworth S. et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801916. <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>.
- Агапитов Л.И., Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Мизерницкий Ю.Л. Факторы риска формирования легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(2):55–59. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/345/2015_2_4239.pdf.
- Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>.
- Школьникова М.А., Горбачевский С.В., Миклашевич И.М., Шмальц А.А., Грознова О.С., Садыкова Д.И. и др. *Легочная гипертензия у детей: клинические рекомендации*. М.; 2017. 60 с. Режим доступа: https://rkrpconf.ru/wp-content/uploads/2019/07/klinrec_pulmonary_hypertension_2017.pdf.
- Dwivedi K., Sharkey M., Condliffe R., Uthoff J.M., Alabed S., Metherall P. et al. Pulmonary Hypertension in Association with Lung Disease: Quantitative CT and Artificial Intelligence to the Rescue? State-of-the-Art Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):679. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040679>.
- McGettrick M., Peacock A. Group 3 pulmonary hypertension: Challenges and opportunities. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020(1):e202006. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2020.6>.
- Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А. Динамика изменений кровообращения в легких при развитии хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Пульмонология*. 2015;25(5):553–560. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/621/561>.

9. Frille A., Rullmann M., Becker G.A., Patt M., Luthardt J., Tiepolt S. et al. Increased pulmonary serotonin transporter in patients with chronic obstructive pulmonary disease who developed pulmonary hypertension. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(4):1081–1092. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05056-7>.
10. Родионов Р.Н., Блохин И.О., Галагудза М.М., Шляхто Е.В., Ленц С.Р. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия*. 2008;14(4):306–314. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2008-14-4-306-314>.
11. Ploegstra M.J., Zijlstra W.M.H., Douwes J.M., Hillege H.L., Berger R.M.F. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;184:198–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.038>.
12. Rodríguez-Blanco S., Oulego-Erroz I., Alonso-Quintela P., Terroba-Seara S., Jiménez-González A., Palau-Benavides M. N-terminal-probrain natriuretic peptide as a biomarker of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A prospective observational study. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(8):1073–1081. <https://doi.org/10.1002/ppul.24053>.
13. Hansmann G., Sallmon H., Roehr C.C., Kourembanas S., Austin E.D., Koestenberger M. et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2021;89(3):446–455. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0993-4>.
14. Elia D., Caminati A., Zompatori M., Cassandro R., Lonati C., Luisi F. et al. Pulmonary hypertension and chronic lung disease: where are we headed? *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190065. <https://doi.org/10.1183/16000617.0065-2019>.
15. Shino M.Y., Lynch J.P. 3rd, Saggarr R., Abtin F., Belperio J.A., Saggarr R. Pulmonary hypertension complicating interstitial lung disease and COPD. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(5):600–619. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356548>.
16. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М., Мизерницкий Ю.Л. *Хроническое легочное сердце у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 152 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970430620.html>.
17. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., Denton C.P., Gatzoulis M.A., Krowka M. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.
18. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888–894. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>.
19. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галявич А.С. и др. *Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбозэмболическая легочная гипертензия: клинические рекомендации*. М.; 2020. 173 с. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf.
20. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., Apitz C., Austin E.D., Bonnet D. et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEP, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(9):879–901. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>.
21. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A., Sutton M.S., Zisman D.A., Blumenthal N.P. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):735–740. <https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1130OC>.
22. Zisman D.A., Karlamangla A.S., Ross D.J., Keane M.P., Belperio J.A., Saggarr R. et al. High-resolution chest CT findings do not predict the presence of pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132(3):773–779. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0116>.
23. Ruffenach G., Hong J., Vaillancourt M., Medzikovic L., Eghbali M. Pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis: clinical data, histopathology and molecular insights. *Respir Res*. 2020;21(1):303. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01570-2>.
24. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М., Мизерницкий Ю.Л. Связь системной эндотелиальной дисфункции с развитием легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012;3(3):58–62. Режим доступа: <https://www.tmj-vgtmu.ru/jour/article/view/912>.
25. Pérez-Enguix D., Morales P., Tomás J.M., Vera F., Lloret R.M. Computed tomographic screening of pulmonary arterial hypertension in candidates for lung transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(7):2405–2408. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.07.055>.
26. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М., Мизерницкий Ю.Л., Иванова Е.К., Конно В.И. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе легочной гипертензии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007;52(5):37–42. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotelialnoy-disfunktsii-v-patogeneze-legochnoy-gipertenzii-u-detey>.
27. Nathan S.D., Barbera J.A., Gaine S.P., Harari S., Martinez F.J., Olschewski H. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801914. <https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018>.
28. Миклашевич И.М., Школьников М.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Грознова О.С., Садыкова Д.И. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(2):101–124. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-101-124>.
29. Bell E.C., Cox N.S., Goh N., Glaspole I., Westall G.P., Watson A., Holland A.E. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160080. <https://doi.org/10.1183/16000617.0080-2016>.
30. Триль В.Е., Бурлуцкая А.В. Легочная гипертензия в практике педиатра. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(6):192–200. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-192-200>.

References

1. Mizernitskiy Yu.L., Tsaregorodtsev A.D., Korsunsky A.A. *Organization of a modern pediatric pulmonological center*. Moscow; 2008. 176 p. (In Russ.) Available at: <https://libed.ru/knigi-nauka/385575-1-ministerstvo-zdravoohraneniya-socialnogo-razvitiya-rossiyskoy-federacii-federalnoe-agentstvo-visokotekhnologichnoy.php>.
2. Rosenzweig E.B., Abman S.H., Adatia I., Beghetti M., Bonnet D., Haworth S. et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801916. <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>.
3. Agapitov L.I., Leontyeva I.V., Belozеров Yu.M., Mizernitskiy Yu.L. Risk factors for pulmonary hypertension in children with chronic bronchopulmonary disease. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatra*. 2015;94(2):55–59. (In Russ.) Available at: https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/345/2015_2_4239.pdf.
4. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEP), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>.
5. Shkolnikova M.A., Gorbachevskiy S.V., Miklashevich I.M., Shmal'ts A.A., Groznova O.S., Sadykova D.I. et al. *Pulmonary hypertension in children: clinical guidelines*. Moscow; 2017. 60 p. (In Russ.) Available at: https://rpkcufa.ru/wp-content/uploads/2019/07/klinrec_pulmonary_hypertension_2017.pdf.
6. Dwivedi K., Sharkey M., Condliffe R., Uthoff J.M., Alabed S., Metherall P. et al. Pulmonary Hypertension in Association with Lung Disease: Quantitative CT and Artificial Intelligence to the Rescue? State-of-the-Art Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):679. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040679>.
7. McGettrick M., Peacock A. Group 3 pulmonary hypertension: Challenges and opportunities. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020(1):e202006. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2020.6>.
8. Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A., Volchikov V.A. Changes in pulmonary circulation of patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis complicated by chronic respiratory failure. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal*. 2015;25(5):553–560. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/621/561>.
9. Frille A., Rullmann M., Becker G.A., Patt M., Luthardt J., Tiepolt S. et al. Increased pulmonary serotonin transporter in patients with chronic obstructive pulmonary disease who developed pulmonary hypertension. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(4):1081–1092. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05056-7>.
10. Rodionov R.N., Blokhin I.O., Galagudza M.M., Shlyakhto E.V., Lentz S.R. The emerging role of asymmetric dimethylarginine in cardiovascular disease. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2008;14(4):306–314. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2008-14-4-306-314>.
11. Ploegstra M.J., Zijlstra W.M.H., Douwes J.M., Hillege H.L., Berger R.M.F. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;184:198–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.038>.
12. Rodríguez-Blanco S., Oulego-Erroz I., Alonso-Quintela P., Terroba-Seara S., Jiménez-González A., Palau-Benavides M. N-terminal-probrain natriuretic peptide as a biomarker of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A prospective observational study. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(8):1073–1081. <https://doi.org/10.1002/ppul.24053>.

13. Hansmann G., Sallmon H., Roehr C.C., Kourebanas S., Austin E.D., Koestenberger M. et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2021;89(3):446–455. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0993-4>.
14. Elia D., Caminati A., Zompatori M., Cassandro R., Lonati C., Luisi F. et al. Pulmonary hypertension and chronic lung disease: where are we headed? *Eur Respir Rev.* 2019;28(153):190065. <https://doi.org/10.1183/16000617.0065-2019>.
15. Shino M.Y., Lynch J.P. 3rd, Saggar R., Abtin F., Belperio J.A., Saggar R. Pulmonary hypertension complicating interstitial lung disease and COPD. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(5):600–619. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356548>.
16. Agapitov L.I., Belozero Yu.M., Mizernitskiy Yu.L. *Chronic cor pulmonale in children*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 152 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970430620.html>.
17. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., Denton C.P., Gatzoulis M.A., Krowka M. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.
18. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(4):888–894. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>.
19. Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., Volkov A.V., Veselova T.N., Galyavich A.S. et al. *Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 173 p. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf.
20. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., Apitz C., Austin E.D., Bonnet D. et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEP, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(9):879–901. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>.
21. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A., Sutton M.S., Zisman D.A., Blumenthal N.P. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):735–740. <https://doi.org/10.1164/rccm.200210-11300C>.
22. Zisman D.A., Karlamangla A.S., Ross D.J., Keane M.P., Belperio J.A., Saggar R. et al. High-resolution chest CT findings do not predict the presence of pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;132(3):773–779. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0116>.
23. Ruffenach G., Hong J., Vaillancourt M., Medzikovic L., Eghbali M. Pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis: clinical data, histopathology and molecular insights. *Respir Res.* 2020;21(1):303. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01570-2>.
24. Agapitov L.I., Belozero Yu.M., Mizernitskiy Yu.L. Role of systemic endothelial dysfunction in the progress of lung hypertension in children with chronic bronchopulmonary pathology. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal = Pacific Medical Journal.* 2012;(3):58–62. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/912>.
25. Pérez-Enguix D., Morales P., Tomás J.M., Vera F., Lloret R.M. Computed tomographic screening of pulmonary arterial hypertension in candidates for lung transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2405–2408. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.07.055>.
26. Agapitov L.I., Belozero Yu.M., Mizernitskiy Yu.L. Role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of pulmonary hypertension in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2007;52(5):37–42. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotelialnoy-disfunktsii-v-patogeneze-legochnoy-gipertenzii-u-detey>.
27. Nathan S.D., Barbera J.A., Gaine S.P., Harari S., Martinez F.J., Olschewski H. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801914. <https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018>.
28. Miklashevich I.M., Shkolnikova M.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Groznova O.S., Sadykova D.I. et al. Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(2):101–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-101-124>.
29. Bell E.C., Cox N.S., Goh N., Glaspole I., Westall G.P., Watson A., Holland A.E. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160080. <https://doi.org/10.1183/16000617.0080-2016>.
30. Tril V.E., Burlutsky A.V. Pulmonary hypertension in pediatric practice. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018;25(6):192–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-192-200>.

Информация об авторах:

Шудуева Амина Руслановна, врач-ординатор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; gustav_archibaldov@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких, Заслуженный работник здравоохранения РФ, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; yulmiz@mail.ru

Грознova Ольга Сергеевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела кардиологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; ogroznova@pedklin.ru

Агапитов Леонид Игоревич, д.м.н., заведующий кафедрой терапевтических дисциплин, Пятигорский медико-фармацевтический институт; 357532, Россия, Пятигорск, проспект Калинина д. 11; li.agapitov@pmedpharm.ru

Information about the authors:

Amina R. Shudueva, Resident Doctor, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; gustav_archibaldov@mail.ru

Yury L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; yulmiz@mail.ru

Olga S. Groznova, Dr. Sci. (Med.), Lead Researcher Department of Cardiology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; ogroznova@pedklin.ru

Leonid I. Agapitov, Dr. Sci. (Med.), Head of Therapeutic Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357532, Russia; li.agapitov@pmedpharm.ru