

# Быстропрогрессирующая идиопатическая легочная артериальная гипертензия у ребенка

Д.И. Садыкова, Н.Н. Фирсова, А.А. Лобанихин, А.Е. Калиничева

Казанский государственный медицинский университет; Детская республиканская клиническая больница, Казань

## Rapidly progressive idiopathic pulmonary hypertension in a child

D.I. Sadykova, N.N. Firsova, A.A. Lobanikhin, A.E. Kalinicheva

Kazan State Medical University; Children's Clinical Hospital, Kazan

Диагностика и терапия легочной артериальной гипертензии у детей — один из остро стоящих вопросов здравоохранения РФ в настоящие дни. Цель работы: описание клинической картины, диагностики и лечения заболевания, а также попытки специфической терапии у пациентки с быстропрогрессирующей идиопатической легочной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью. К сожалению, на настоящий момент нет панацеи для лечения детей с данной патологией. Однако современные медикаментозные подходы с использованием препаратов специфической терапии (антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, простагландины) и их комбинаций открывают перспективы эффективного лечения больных и улучшают прогноз.

*Ключевые слова:* дети, легочная артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.

The diagnosis and therapy of pulmonary hypertension in children are now one of the current acute health problems in the Russian Federation. The purpose of the study was to describe the clinical picture, diagnosis, and treatment of the disease and to attempt to perform specific therapy for rapidly progressive idiopathic pulmonary hypertension and chronic heart failure. Unfortunately, there is now no panacea for treating children with this abnormality. However, current medicamentous approaches using specific therapy drugs (endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, prostaglandins) and their combinations offer prospects for the effective treatment of patients and improve prognosis.

*Key words:* children, pulmonary hypertension, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors.

Термин «легочная гипертензия» объединяет группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1]. Легочная гипертензия может быть идиопатической, когда установить причину повышения давления в легочной артерии не удастся, или связанной с другими заболеваниями. В основе первичной легочной гипертензии лежат органические изменения в легочных сосудах, приводящие к повышению легочно-сосудистого сопротивления и давления в малом круге кровообращения при сохранении нормального «легочно-капиллярно-

го» давления [2, 3]. Легочная гипертензия развивается при различных заболеваниях, таких как системная склеродермия, врожденные пороки сердца, ВИЧ-инфекция и др. [4, 5]. Распространенность легочной гипертензии в общей популяции составляет 20–50 на 100 000 населения.

У больных легочной гипертензией независимо от этиологии заболевания патоморфологические изменения сходны с таковыми у больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией и характеризуются сужением легочных сосудов, гипертрофией их стенки, фиброзом и тромбозом интимы *in situ*. Типичные симптомы — нарастающая одышка при физической нагрузке, утомляемость и обмороки. Клинические симптомы неспецифичны, поэтому диагноз часто устанавливается поздно (до 3 лет после появления симптомов), что задерживает адекватное лечение и приводит к ухудшению прогноза. Представляем историю болезни пациентки с идиопатической легочной артериальной гипертензией.

*Больная А.*, возраст 2 года 6 мес находилась в кардиологическом отделении Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан. Ребенок родился от 3-й беременности (две предыдущие беременности завершились искусствен-

© Коллектив авторов, 2014

*Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:71–75*

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., доц. каф. госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования Казанского государственного медицинского университета

Лобанихин Александр Алексеевич — врач-ординатор той же каф.

Калиничева Анастасия Евгеньевна — врач-интерн той же каф.

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Фирсова Наталья Николаевна — зав. кардиологическим отделением Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

ным прерыванием), протекавшей на фоне ОРВИ, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, маловодия, срочных самопроизвольных родов. Масса при рождении 3610 г, длина тела 53 см. С возраста 1 мес находилась на искусственном вскармливании. На первом году жизни у ребенка отмечалась плохая прибавка массы тела, которая в 1 год жизни составила 8700 г. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту — отрицательная. Наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии не отягощен.

При проведении в возрасте 1,5 мес эхокардиографии выявлены недостаточность трехстворчатого клапана 1-й степени, недостаточность клапана легочной артерии 1-й степени, открытое овальное окно 2,7 мм. На ЭКГ зарегистрированы отклонение электрической оси сердца вправо, нарушение процессов реполяризации. В возрасте 2 лет девочка начала посещать детский сад, где, со слов матери, была инертна, малоактивна, предпочитала сидеть одна, в игры, требующие физической активности, не играла. В возрасте 2 лет 3 мес появился постоянный сухой кашель. Через 2 мес мать начала отмечать у ребенка цианоз носогубного треугольника при физической нагрузке, присоединилась выраженная слабость, вялость, одышка, девочка предпочитала сидеть и лежать.

На фоне прогрессирования жалоб 31.07.12 ребенок был госпитализирован по месту жительства. При проведении эхокардиографии выявлены увеличение правых отделов сердца, признаки легочной гипертензии, гиперкинез миокарда, недостаточность трехстворчатого клапана 1-й степени. Во время госпитализации на фоне эмоционального напряжения при проведении инъекции у ребенка отмечен впервые возникший синкопальный пароксизм с головокружением, цианозом, остановкой дыхания. Учитывая тяжесть состояния, ребенок был переведен в кардиологическое отделение Детской республиканской клинической больницы.

В отделение девочка поступила 02.08.12 в возрасте 2 года 5 мес с жалобами на слабость, утомляемость, потливость, сухой кашель. При поступлении состояние тяжелое. Отмечено отставание в физическом развитии, масса тела 9700 г, длина 84 см. Кожные покровы бледные, повышенной влажности, периорбитальные тени. Подкожный жировой слой истончен, отеков нет. Артериальное давление 90/55 мм рт.ст., сатурация крови 96%. Одышка смешанного характера с частотой дыхательных движений 50 в минуту. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости значительно расширены, преимущественно вправо. При аускультации отмечалась умеренная тахикардия, выслушивался акцент II тона над легочной артерией, систолический шум по левому краю грудины. Печень выступала из-под края реберной дуги на 3 см. Селезенка не пальпировалась.

В клиническом анализе крови — устойчивая тромбоцитопения ( $40-100 \cdot 10^9/\text{л}$ ), стабильная гипопро-теинемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы до 510 Е/л, однократно повышенный уровень мочевины до 18,3 ммоль/л. Проводился мониторинг кислотно-основного состояния и уровня электролитов крови, где отмечались сниженные показатели парциального давления кислорода до 25 мм рт.ст. и углекислого газа, гипонатриемия, гипокалиемия. Сатурация крови на фоне оксигенотерапии 90–97% со снижением до 80–86% при ее отсутствии. В общем анализе мочи выявлена эритроцитурия 4–5 в поле зрения, в анализе мочи по Нечипоренко — 23 750 клеток/мл. В суточной моче уровень белка 0,88 г/л.

Уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) значительно повышен — 7661,0 пг/мл. Антитела к токсоплазме, вирусу краснухи, цитомегаловирусу в крови отрицательные. Антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт не выявлены.

При проведении ультразвукового исследования гепатобилиарной системы, почек обнаружены следующие изменения: увеличение печени, гиперэхогенность структуры; уплотнение чашечно-лоханочной системы. На ЭКГ — выраженное отклонение электрической оси сердца вправо, высокоамплитудный зубец P, нарушение процессов реполяризации. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлены усиление бронхососудистого рисунка, значительное расширение тени сердца шарообразной формы (рис. 1). В динамике проведена трансторакальная эхокардиография (табл. 1).

Для определения показателей центральной гемодинамики и оценки легочной вазореактивности 16.08.12 была проведена катетеризация правых отделов сердца с острой фармакологической пробой с ингаляцией  $O_2$ . Результаты показали значительное повышение давления в правых отделах сердца, неизмеримое с системным давлением, проба с оксиге-



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больной А. Усиление бронхососудистого рисунка, значительное расширение тени сердца, сердце шарообразной формы.

Таблица 1. Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии больной А.

Показатель	Дата обследования		
	02.08.12 (2 года 5 мес)	23.08.12	05.09.12 (2 года 6 мес)
Правое предсердие	Увеличено	Увеличено	Увеличено
Диаметр правого желудочка, мм	20	24	26
Степень трехстворчатой регургитации	3+	3+	4+
СДЛА, мм рт.ст.	107	93	107
ФВ ЛЖ, %	72	78	72
Примечания	НТК. НКЛа	НТК. НКЛа	НТК. НКЛа 3-й степени. В перикарде свободная жидкость слоем на верхушке — 9,7 мм, за ПЖ — 7,4 мм
Заключение: выраженная легочная гипертензия. Значительная дилатация правых отделов сердца. Относительная недостаточность трикуспидального клапана 1-й степени			

Примечание. СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; НТК — недостаточность трикуспидального клапана; НКЛа — недостаточность клапана легочной артерии; ПЖ — правый желудочек.

нацией оказалась отрицательной (табл. 2). Выявлена высокая легочная гипертензия. Принципиальным является проведение пробы с вазодилататором, так как отрицательный результат последней служит противопоказанием для назначения антагонистов кальция. Тесты для определения функциональной способности у пациентки провести не представлялось возможным в связи с тяжестью состояния.

На основании данных обследования ребенку был поставлен диагноз: Идиопатическая легочная артериальная гипертензия. Недостаточность кровообращения 2Б. Относительная недостаточность трикуспидального клапана 1-й степени. ФК IV. Тубулоинтерстициальный нефрит, гипоксемическая форма. Задержка физического развития.

В настоящее время существуют два вида лечения легочной гипертензии — стандартная терапия, включающая антикоагулянты и антиагреганты, антагонисты кальция, кислородотерапию, при развитии явлений недостаточности кровообращения — сердечные гликозиды и диуретики, а также специфическая терапия, воздействующая на патогенетические механизмы развития заболевания, — простагландины, антагонисты рецепторов эндотелина, оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа.

Для предотвращения эмболии легочных сосудов и/или развития тромбоза больной А. были назначены

антикоагулянты непрямого действия, в частности, варфарин внутрь в дозе 3,75 мг после вечернего приема пищи. Дальнейший режим дозирования устанавливался индивидуально под контролем международного нормализованного отношения (МНО).

Оксигенотерапия рекомендуется больным с легочной гипертензией, у которых необходимо достижение парциального давления  $O_2$  в артериальной крови менее 8 кПа на протяжении не менее 15 ч в сутки.

Снижение сократительной способности правого желудочка является одним из важнейших механизмов прогрессирования сердечной недостаточности у больных с легочной гипертензией, что определяет показания для назначения сердечных гликозидов. С целью повышения сердечного выброса пациентке была подключена кардиотоническая терапия дигоксинном.

Диуретики позволяют улучшить клиническое состояние больных с легочной гипертензией и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации правого желудочка. В связи с этим ребенку назначен верошпирон под тщательным контролем уровня электролитов крови, а также функции почек.

Критериями потенциальной эффективности терапии антагонистами кальция у больных с легочной гипертензией является положительная фармакологическая проба с вазодилататорами:

Таблица 2. Показатели катетеризации правых отделов сердца с пробой оксигенации у больной А.

Показатель	Давление, мм рт.ст.	Сатурация, %	Проба с $O_2$	Давление, мм рт.ст.	Сатурация, %
Правое предсердие	11	63,4	$O_2$	—	—
Правый желудочек	86/16	66,9	$O_2$	90/25	66,9
Легочная артерия	90/58	59,1	$O_2$	91/59	74,6
Заключение: значительное повышение давления в правых отделах сердца, соизмеримо с системным давлением. Проба с оксигенацией отрицательная. Высокая легочная гипертензия					

снижение среднего давления в легочной артерии более чем на 10 мм рт.ст. и/или достижение абсолютной величины менее 40 мм рт.ст. при повышении или неизменной величине сердечного выброса. Дозу препаратов подбирают начиная с минимальной, с учетом уровня давления в легочной артерии и показателей гемодинамики. Учитывая тяжесть состояния ребенка, был назначен амлодипин сразу до проведения ангиокардиографии. Однако терапия оказалась неэффективной и после проведения катетеризации правых отделов сердца, отрицательной пробы с оксигенацией препарат был отменен.

Учитывая наличие у ребенка тяжелого заболевания, имеющего признаки агрессивного течения, а также ввиду неэффективности стандартной терапии 17.08.12 был назначен ингибитор фосфодиэстеразы-5 — силденафил в дозе 1,2 мг/кг. Силденафила цитрат — мощный селективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5, который предотвращает деградацию циклического гуанозинмонофосфата и вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузку правого желудочка.

На фоне лечения у ребенка наблюдалась отрицательная клиническая и лабораторно-инструментальная динамика. Нарастали признаки недостаточности кровообращения. По лабораторным данным отмечались признаки метаболического ацидоза с дефицитом оснований, тенденция к гиперкалиемии, нарастали тромбоцитопения, лейкоцитоз. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня трансаминаз, С-реактивного белка, мочевины. 22.08.12 во время пребывания в отделении произошел очередной криз с запрокидыванием головы и остановкой дыхания.

Ребенок 23.08.12 был заочно консультирован в отделении высокой легочной гипертензии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева. Рекомендовано провести курс вазапранта, при отсутствии положительной динамики подключить к терапии бозентан, в дальнейшем при стабилизации состояния рассмотреть вопрос о проведении атриосептостомии. Проведен девятидневный курс вазапранта в дозе 0,01 мкг/кг/мин (40 мкг/сут) с постепенным снижением скорости введения до 0,005 мкг/кг/мин, а затем до 0,003 мкг/кг/мин. На фоне введения вазапранта состояние ребенка оставалось крайне тяжелым, стабильным, кризовых эпизодов не отмечалось. Сохранялись тахикардия, одышка, недостаточная сатурация крови только на фоне оксигенотерапии. Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности проводимой терапии и прогрессировании заболевания — нарастали признаки дыхательной недостаточности, снижался уровень сатурации крови, что требовало постоянной оксигенотерапии.

Антагонисты рецепторов эндотелина реализуют свое действие посредством блокады действия эндотелина-1

— пептида эндотелиального происхождения, характеризующегося мощными вазоконстрикторными и митогенными свойствами в отношении гладкомышечных клеток за счет связывания с двумя типами рецепторов — типа А, локализующихся на гладкомышечных клетках, и типа В, локализующихся на эндотелиальных и гладкомышечных клетках, или исключительно рецепторами типа А. В нашей стране зарегистрирован препарат этой группы — неселективный антагонист рецепторов эндотелина — бозентан, это пероральный двойной антагонист эндотелиновых А и В рецепторов. Рецепторы обоих типов опосредуют патогенные эффекты эндотелина при различных патологических состояниях, таких как легочная артериальная гипертензия. Помимо уменьшения вазоконстрикции препарат подавляет фиброз, воспаление и гипертрофию сосудов.

У детей доза бозентана титруется в зависимости от массы тела. В открытом неконтролируемом исследовании у детей в возрасте 4–17 лет с легочной артериальной гипертензией (BREATHE-3) улучшение гемодинамических параметров наблюдалось к 12-й неделе монотерапии бозентаном [5].

В связи с отрицательной динамикой заболевания у ребенка 06.09.12 к терапии был подключен бозентан в дозе 31,25 мг в сутки. Утром 08.09.12 состояние пациентки ухудшилось за счет развития тяжелого криза легочной гипертензии (потеря сознания, десатурация, ацидоз) и, несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, в 10.20 была зафиксирована смерть ребенка.

Патологоанатомический диагноз: Идиопатическая легочная артериальная гипертензия: гипертрофия мышечной оболочки артерий, утолщение и склероз интимы мелких артерий и артериол с сужением просвета, пролиферация интимы. Кардиомегалия: гипертрофия миокарда правого желудочка, дилатация правых отделов сердца. Гидроперикард 17 мл. Малокровие легких.

Представленный клинический случай демонстрирует очень тяжелое прогрессирующее течение легочной гипертензии, характеризующееся быстрой инвалидиза-

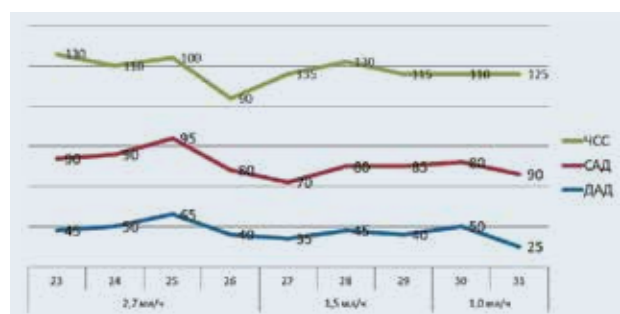


Рис. 2. Показатели гемодинамики на фоне лечения вазапрантом больной А.

ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

цией, развитием сердечной недостаточности, низким уровнем качества жизни и торпидностью к традиционным препаратам. Современные медикаментозные подходы с использованием средств специфической терапии (антагонисты рецепторов эндотелина — бозентан) открывают новые перспективы эффективного

лечения подобных больных, улучшают их прогноз. Все вышесказанное диктует необходимость наличия настояренности у врачей-педиатров в отношении легочной гипертензии, так как своевременное назначение специфической терапии является определяющим в отношении качества жизни и ее продолжительности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Galie N., Hoepfer M., Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2009; 45: 8: 2496—2498.
2. Rosenzweig E.B., Barst R.J. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in children. *Сurr Opin Pediatr* 2005; 17: 372—380.
3. Белозеров Ю.М., Агапитов Л.И. Первичная легочная гипертензия у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2005; 2: 7—13. (Belozеров Ju.M., Agapitov L.I. Primary pulmonary hypertension in children. *Ros vestn perinatol i pediat* 2005; 2: 7—13.)
4. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М: Литература 2007; 432. (Interstitsialnye of an illness of lungs: Practical guidance. Pod red. N.A. Muhina. M: Literatura 2007; 432.)
5. Beghetti M., Hoepfer M.M., Kiely D.G. et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediat Res* 2008; 64: 2: 200—204.

Поступила 19.06.13

## Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2014» Москва, 12-13 июня 2014 г.

Уважаемые коллеги!

**12–13 июня 2014 года** в Москве (в Центральном Доме ученых, по адресу: ул. Пречистенка, д. 16) будет проведен очередной **VIII Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2014»**.

Основным организатором Конгресса «Детская кардиология 2014» является Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России» при поддержке ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, Комитета общественных связей Правительства Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации и Департамента здравоохранения города Москвы.

Тематики Конгресса «Детская кардиология 2014»:

1. Современные методы диагностики в детской кардиологии;
2. Клиническая аритмология детского возраста;
3. Врожденные пороки сердца у детей;
4. Легочная гипертензия у детей;
5. Болезни миокарда у детей;
6. Детская ревматология;
7. Хроническая сердечная недостаточность у детей;
8. Основные подходы к антикоагулянтной терапии у детей;
9. Трудный диагноз (разбор клинических случаев);
10. Дискуссионные вопросы в детской кардиологии;
11. Мастер-классы ведущих российских и зарубежных специалистов.

В программе Конгресса пройдут тематические школы для специалистов по легочной артериальной гипертензии, врожденным порокам сердца, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, синкопальным состояниям.

Срок представления тезисов — **до 08 марта 2014 г.** С правилами оформления тезисов можно ознакомиться на сайте: [www.cardio-rus.ru](http://www.cardio-rus.ru)

**Оргкомитет Конгресса «Детская кардиология 2014»**

**Адрес:** 125412 Москва, Талдомская ул., д. 2,

ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России

Оргкомитет Конгресса «Детская кардиология 2014»

**Тел.:** (495) 483-21-01; **Факс:** (495) 483-11-01;

**E-mail:** [metod@pedklin.ru](mailto:metod@pedklin.ru) — организационные вопросы; [arcentr@mail.ru](mailto:arcentr@mail.ru) — тезисы