Легочная гипертензия, ассоциированная с течением бронхолегочной дисплазии. Обзор литературы

Зелянина Е.А.¹,
Бокерия Е.Л.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – хроническое заболевание легких, часто развивающееся у глубоко-недоношенных детей. К сожалению, его частота за последние 20 лет выросла: так, распространенность БЛД у детей, рожденных ранее 29-й недели гестации, достигла 68%. Одно из осложнений БЛД – легочная гипертензия (ЛГ), при ее поздней диагностике значительно повышается уровень инвалидизации и смертности. В настоящее время отсутствует универсальный подход к лечению ЛГ, ассоциированной с БЛД. В данном обзоре литературы представлена актуальная информация об особенностях течения, диагностики и лечения ЛГ, ассоциированной с БЛД.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зелянина Е.А., Бокерия Е.Л. Легочная гипертензия, ассоциированная с течением бронхолегочной дисплазии. Обзор литературы // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 2. С. 21–27. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-21-27

Статья поступила в редакцию 07.11.2019. Принята в печать 12.02.2020.

Ключевые слова:

легочная гипертензия, бронхолегочная дисплазия, диагностика, терапия

Pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia. Review

Zelyanina E.A.¹,
Bokeriya E.L.^{1, 2}

¹ V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Centre of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a multifactorial chronic disease highly raised during the last two decades. It mostly affected newborns with extremely or very low birth weight. BPD rate crucially increased up to 68% among premature who were born earlier than 29 weeks of gestational age. Lung hypertension is one of the severe complications with a high proportion of disability and mortality in the late stage of diagnostics. Our review discussed modern risk factors, distribution, pathogenesis, and criteria of the diagnoses of lung hypertension in BPD. Prematurity and duration of mechanical ventilation are not the main risk factors. Those, one from two newborns with necrotizing enterocolitis, could lead to the stenosis of the lung veins and lung hypertension. There is no optimal strategy for the diagnostics and time of the screening in the group of premature newborns with BPD. The leading goal in the treatment of lung hypertension is recovering of pulmonary insufficiency. The second purpose is a decrease of hypoxic/hypercapnic vasoconstriction and the improvement of the intrapulmonary gas exchange. Recently, we do not know universal treating tools for lung hypertension in BPD that give us the chance to perform new research.

Keywords:

pulmonary hypertension, bronchopulmonary dysplasia, diagnostics, treatment

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Zelyanina E.A., Bokeriya E.L. Pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia. Review. *Neonatology: novosti, mneniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2020; 8 (2): 21–7. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-21-27 (in Russian)

Received 07.11.2019. **Accepted** 12.02.2020.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – хроническое заболевание легких, часто развивающееся у глубоко-недоношенных детей. Его частота выросла за последние десятилетия, поражая до 68% детей, рожденных ранее 29-й недели гестации [1]. Диагностическим критерием для постановки диагноза БЛД является длительная потребность в дотации дополнительного кислорода – в течение ≥ 28 сут [2].

Одним из прогноз-определяющих осложнений БЛД является легочная гипертензия (ЛГ) – состояние, характеризующееся повышенным давлением в легочной артерии. При поздней диагностике ЛГ значительно повышается уровень инвалидизации и смертности детей в течение первых 2 лет жизни [3].

Так, если ЛГ, развившаяся на фоне течения БЛД, была диагностирована после 2 мес жизни ребенка, выживаемость на 6-м месяце составляет $64 \pm 8\%$, а спустя 2 года после постановки диагноза – $53 \pm 11\%$ [4]. Кроме того, если течение БЛД осложняется ЛГ, повышается потребность в проведении кислородотерапии, а время госпитализации значительно увеличивается. Необходимо отметить, что при проведении этиопатогенетической терапии БЛД и ЛГ состояние детей значительно улучшается с течением времени, вплоть до отсутствия отдаленных отрицательных последствий. Таким образом, при своевременной диагностике прогноз у детей, получающих терапию, благоприятен.

Согласно определению, выданному в 2018 г. на VI Всемирном симпозиуме по ЛГ, легочная артериальная гипертензия у взрослых может быть диагностирована при среднем давлении в легочной артерии ≥ 20 мм рт.ст. и индексе резистентности легочных сосудов ≥ 3 единиц Вуда (WU) для определения прекапиллярной ЛГ [5]. По данным ранее опубликованных Американской ассоциацией сердца и Американским торакальным обществом источников, включающих руководство по ЛГ у детей, использовали другие диагностические критерии: ЛГ определяли при среднем давлении в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст. у детей старше 3 мес с давлением заклинивания в легочной артерии < 15 мм рт.ст. и индексе резистентности легочных сосудов > 2 WU/ m^2 [6, 7]. Для доношенных детей < 3 мес жизни и недоношенных детей специфического определения ЛГ не разработано. Это связано с тем, что внутриутробно давление в легочной артерии эквивалентно системному давлению и в течение первых 3 мес жизни быстро снижается, достигая нормативных значений взрослого человека. Поэтому пороговый уровень давления легочной артерии у данной группы пациентов определяется несколько произвольно. По данным Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества, ЛГ диагностируется при вычисленном систолическом давлении в легочной артерии ≥ 40 мм рт.ст. при измерении с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) для пациентов всех возрастов [8].

К группе риска по развитию ЛГ относятся дети [4, 9–11]:

- с тяжелой БЛД;
- глубоконедоношенные;
- с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) (< 1500 г);
- длительно находящиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- с длительной зависимостью от дотации дополнительного кислорода;
- с патологией сердечно-сосудистой системы, например стенозом легочных вен, открытым артериальным протоком (ОАП), аортолегочными коллатеральными;
- с задержкой внутриутробного развития.

Кроме того, факторы, способствующие возникновению БЛД, также влияют на развитие и тяжесть ЛГ, например хроническая аспирация вследствие дисфагии и/или гастроэзофагеального рефлюкса [12]. К резкому нарастанию степени тяжести ЛГ, вплоть до развития легочного гипертензионного криза, могут привести вирусные или бактериальные инфекции, аспирация, а также проведение общей анестезии [13].

Учитывая отсутствие специфических клинических проявлений ЛГ, истинная частота встречаемости данной патологии неизвестна. По данным разных авторов, в 20–40% случаев БЛД осложняется течением ЛГ [9, 10]. В исследовании R. Bhat и соавт. (2012) было выявлено, что у 1 из 6 детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) развивается ЛГ, при этом в 6,2% случаев ЛГ была диагностирована при проведении первичного скрининга на 4-й неделе жизни, а в 11,7% – развивалась позднее [11].

В основе патогенеза ЛГ лежит раннее нарушение ангиогенеза, приводящее к формированию патологической легочной сосудистой сети и повышению легочного сосудистого сопротивления, что вызывает развитие ЛГ и нарушение альвеолярного развития [11]. Повышение давления в легочной артерии может привести к гипертрофии правого желудочка, а в некоторых случаях даже к его недостаточности.

Перечислим механизмы, способствующие развитию ЛГ у детей с БЛД.

- Аномальное легочное сосудистое русло – легочное сосудистое русло у детей с ЛГ, ассоциированной с БЛД, характеризуется уменьшением размеров, нарушением архитектоники, повышением тонуса и реактивности сосудов [14].
- Токсичность кислорода и баротравма могут влиять на развитие альвеолярного дерева, уменьшая количество альвеол и внутриацинарных артерий. Как следствие, происходит нарушение продукции оксида азота и фактора роста эндотелия сосудов, а также повышение экспрессии эндотелина. Все вышеперечисленные соединения влияют на ангиогенез [15].

- Альвеолярная гипоксия – транзиторная и хроническая альвеолярная гипоксия и ацидоз вызывают вазоконстрикцию, структурные изменения в пораженных легочных артериях, включая повреждение эндотелиальных клеток, пролиферацию интимы, гипертрофию мышечного слоя.
- Сердечная дисфункция – диастолическая дисфункция левого желудочка, развивающаяся в результате его недостаточного расслабления на фоне хронической системной гипертензии [16].
- Стеноз легочных вен – у недоношенных детей ЛГ может развиваться на фоне стеноза легочных вен, который возникает после первых нескольких месяцев жизни. По данным ретроспективного исследования Hsiching и соавт. (2014), в 50% случаев у детей со стенозом легочных вен в анамнезе был некротизирующий энтероколит в среднем на 4,5-й неделе жизни, при этом стеноз легочных вен диагностировался на 20-й неделе жизни [17]. Стеноз легочной вены может развиваться как у детей с БЛД, так и у недоношенных детей, у которых диагностированы минимальные структурные изменения легких.

Специфические клинические проявления при ЛГ отсутствуют, это обуславливает необходимость проведения дополнительных методов обследования.

Помощь в оценке тяжести ЛГ, выявлении детей группы риска по развитию поздней ЛГ, а также эффективности проводимого лечения может оказать измерение сывороточного уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-терминального про-BNP [18].

«Золотым стандартом» для диагностики ЛГ и определения степени тяжести является катетеризация сердца, однако ввиду своей инвазивности данная процедура проводится только в отдельных случаях. Катетеризация сердца может быть показана при тяжелой форме ЛГ, резистентной к проводимой консервативной терапии, а также при клиническом ухудшении и подтвержденном нарастании ЛГ или снижении функции желудочков по данным ЭхоКГ [18, 19]. Катетеризацию сердца выполняют для определения степени тяжести ЛГ и величины связанных с ней структурных или функциональных нарушений (например, диастолическая дисфункция левого желудочка, стеноз легочных вен, обструктивные поражения левых отделов сердца или внутрисердечные шунты, которые могут способствовать развитию ЛГ) [13]. Учитывая риски, связанные с проведением анестезии и катетеризацией сердца у детей с ЛГ, рекомендуется проводить катетеризацию сердца только в центрах III уровня, имеющих опыт лечения недоношенных детей и детей с тяжелой ЛГ.

Намного чаще для выявления ЛГ у детей с БЛД используется ЭхоКГ. Преимущества последней – неинвазивность и отсутствие необходимости при проведении анестезиологического пособия, которое для детей с ЛГ может усугубить течение процесса. Основным недостатком ЭхоКГ по сравнению с катетеризацией сердца – ее результаты менее достоверны при измерении давления в легочной артерии. Это было продемонстрировано в ретроспективном исследовании 25 детей с ЛГ, вторичной по отношению к основному заболеванию легких, в том числе у 17 пациентов с БЛД. Данной

группе пациентов выполняли как ЭхоКГ, так и катетеризацию сердца [20]. Измерить скорость трикуспидальной регургитации можно было в 61% случаев. Наличие или отсутствие ЛГ по данным ЭхоКГ корректно определялось в 80% исследований, хотя отмечалось недостоверное разграничение между степенью тяжести ЛГ. Авторы пришли к выводу, что у детей с БЛД чрезмерная воздушность легких (гиперинфляция) может приводить к затруднению интерпретации ЭхоКГ-картины.

Зарубежные авторы рекомендуют проведение скрининга на ЛГ у детей с БЛД [18, 19, 21], однако единого мнения о сроках проведения скрининга в настоящее время нет. Ранняя диагностика необходима для оптимизации терапии ЛГ и минимизации рисков. Так, по данным проспективного исследования, среди 277 недоношенных новорожденных в 42% случаев при проведении ЭхоКГ на 7-е сутки жизни была выявлена ЛГ. При достижении детьми постконцептуального возраста (ПКВ) 36 нед ЭхоКГ выполняли повторно – ЛГ диагностировалась в 14% случаев. Выявление ранней ЛГ является фактором риска развития как тяжелой формы БЛД [относительный риск (ОР) – 1,12; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,23], так и поздней ЛГ (ОР 2,85; 95% ДИ 1,28–6,33) [22]. Однако проведение исключительно раннего скрининга на ЛГ (до 28 дней жизни) может привести к тому, что будут пропущены многие случаи поздней ЛГ у детей с ЭНМТ [11]. По данным U. Krishnan и соавт. (2017), проведение раннего ультразвукового скрининга на наличие ЛГ (ПКВ <36 нед) показано детям при наличии симптомов или факторов риска развития ЛГ, включая развитие персистирующей ЛГ новорожденных, проведение ИВЛ на 7-й день жизни, потребность в проведении респираторной терапии, непропорциональной тяжести заболевания легких, рецидивирующие или тяжелые эпизоды гипоксемии, стойкую гиперкарбию ($\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт.ст.) [18]. Особенно важно проводить скрининг детям с высоким риском развития ЛГ при запланированном оперативном вмешательстве.

При проведении скрининга на ЛГ необходимо провести оценку следующих показателей [18, 23].

- Давление в легочной артерии: при отсутствии структурной патологии сердца (например, при отсутствии стеноза легочной артерии) можно допустить, что систолическое давление в легочной артерии и в правом желудочке равно. В этом случае систолическое давление в легочной артерии рассчитывается по формуле: $P_{\text{PA}} = P_{\text{RV}} = P_{\text{GTV}} + P_{\text{RA}}$, где P_{PA} – систолическое давление в легочной артерии; P_{RV} – систолическое давление в правом желудочке; P_{GTV} – систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (вычисленный по формуле Бернулли: $P_{\text{GTV}} = 4V^2$, где V – пиковая скорость потока на трикуспидальном клапане); P_{RA} – систолическое давление в правом предсердии [8, 24].

Для определения степени тяжести ЛГ при оценке давления в легочной артерии необходимо измерить системное систолическое артериальное давление [18]:

- легкая ЛГ – давление в легочной артерии составляет от $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{2}$ системного давления;
- умеренная ЛГ – давление в легочной артерии составляет от $\frac{1}{2}$ до $\frac{2}{3}$ системного давления;

- тяжелая ЛГ – давление в легочной артерии превышает $2/3$ системного давления с сильным уплотнением межжелудочковой перегородки.

Необходимо отметить, что регургитация на трикуспидальном клапане может отсутствовать (до 40% случаев), а это ограничивает возможность измерения давления в легочной артерии [20, 23]. При отсутствии регургитации на трикуспидальном клапане о наличии ЛГ могут свидетельствовать уплотнение межжелудочковой перегородки вследствие перегрузки правого желудочка и другие косвенные признаки ЛГ [4]:

- оценка функции правого и левого желудочка;
- выявление структурных аномалий; могут отмечаться структурные изменения, вторичные по отношению к ЛГ, например гипертрофия и дилатация правого желудочка, увеличение правого предсердия [25]. Необходимо отметить, что данные изменения непатогномоничны для ЛГ. Кроме вышеперечисленных изменений, необходимо исключить наличие врожденных пороков сердца (ОАП, дефект межжелудочковой перегородки и т.д.), так как они тоже влияют на риск развития ЛГ и на тактику ведения;
- выявление стеноза легочных вен, который может развиться с течением времени и должен оцениваться у детей с тяжелой ЛГ или при отрицательной динамике. При наличии клинических проявлений стеноза легочных вен в случае сомнительных результатов ЭхоКГ можно провести компьютерную томографию с контрастированием [26, 27].

При выявлении значимой ЛГ по данным первичной ЭхоКГ рекомендовано проводить динамический контроль (например, ежемесячно) до значительного улучшения состояния или разрешения ЛГ [28]. При отсутствии ЛГ по данным первичной ЭхоКГ повторное ультразвуковое исследование (УЗИ) может быть показано детям с тяжелым и длительно текущим заболеванием легких, для детей с хронической гиперкарбией и трудностями отлучения от респираторной терапии [18]. Кроме того, повторный скрининг на наличие ЛГ также уместен при проведении первичного исследования до 28 сут жизни, так как ЛГ часто развивается у детей с ЭНМТ отсроченно [11].

Кроме того, детям с ЛГ, ассоциированной с БЛД, можно выполнить магнитно-резонансную томографию.

В настоящее время универсальный терапевтический подход к лечению ЛГ, ассоциированной с БЛД, отсутствует. Терапия при ЛГ должна быть нацелена на лечение хронического заболевания легких путем уменьшения гипоксической или гиперкапнической легочной вазоконстрикции и улучшения внутрилегочного газообмена, а также предотвращения дальнейшего повреждения и оптимизации роста легких.

Большинство пациентов с ЛГ легкой или умеренной степени тяжести, ассоциированной с БЛД, нуждаются в проведении стандартной поддерживающей терапии:

- терапией выбора ЛГ является кислородотерапия – использование дополнительного кислорода для поддержания насыщения крови кислородом 92–95% с целью обеспечения роста легкого и снижения давления в легочной артерии [13, 18, 19];

- использование малоинвазивных методов вентиляции легких для минимизации баротравмы;
- обеспечение максимального роста легких (адекватное питание, предотвращение респираторных инфекций и аспирации);
- диагностика и лечение патологии верхних дыхательных путей или сердечно-сосудистой системы [18].

При ЛГ средней или тяжелой степени тяжести, ассоциированной с БЛД, или при отсутствии ответа на базовую терапию можно применить таргетную терапию. Медикаментозная терапия при ЛГ недостаточно изучена у новорожденных и детей первого года жизни. Существуют данные, что ингаляционные бронходилататоры и глюкокортикоиды малоэффективны в отношении ЛГ [28]. К современным методам медикаментозной терапии ЛГ у больных с БЛД относят [29] ингаляцию оксида азота, прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил), антагонистов рецепторов эндотелина (бозентан), простаглицина и его аналогов (илопрост), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл).

Ингаляция оксида азота снижает сопротивление легочных сосудов и улучшает вентиляционно-перфузионное соотношение. Однако при резкой отмене ингаляций оксида азота есть вероятность развития синдрома отмены, что обуславливает необходимость заблаговременного назначения других селективных вазодилататоров. Кроме того, существуют данные, что оксид азота влияет на функцию тромбоцитов, увеличивая риск развития кровотечений [30].

Высокие концентрации фосфодиэстеразы в легочной сосудистой сети привели к использованию ингибиторов фосфодиэстеразы, таких как силденафил или милринон. Силденафил наиболее часто используется для лечения ЛГ [31, 32], это мощный селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Доказательства, подтверждающие эффективность применения силденафила для лечения ЛГ на фоне БЛД, ограничены небольшими контролируруемыми ретроспективными исследованиями, которые продемонстрировали снижение потребности в респираторной терапии и улучшение ЭхоКГ-картины [33–35]. Так, по данным Р.М. Mourani и соавт. (2009), в 88% случаев отмечается клинко-инструментальное снижение ЛГ в течение 40 дней (диапазон от 6 до 600 дней) после начала терапии силденафилом [33]. Побочные действия последнего, описанные в исследованиях, встречаются крайне редко и включают преходящую гипотензию, эпизоды лабильности сатурации, вторичные по отношению к вентиляционно-перфузионному несоответствию, и рецидивирующие эрекции [33]. Необходимо помнить, что терапия легочными вазодилататорами при легочной вено-окклюзионной болезни, диастолической дисфункции левого желудочка, крупных внутрисердечных шунтах или коллатеральных сосудах может оказывать неблагоприятное влияние [36]. Учитывая вышеизложенное, терапия силденафилом эффективна и безопасна для детей с ЛГ при проведении соответствующего мониторинга витальных функций и исключения сопутствующих заболеваний, усугубляющих течение ЛГ, например стеноза легочных вен, гемодинамически значимого ОАП

и т.д. В некоторых центрах используется тадалафил, причем достоверно значимой разницы в эффективности тадалафила и силденафила не получено [37].

Эндотелин является мощным вазоконстриктором, продуцируемым эндотелиальными клетками в ответ на гипоксию. Антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан) снижают легочное сосудистое сопротивление, увеличивая сердечный выброс, без значительного отрицательного влияния на системное давление. Долгосрочные рандомизированные исследования применения бозентана у пациентов с ЛГ на фоне БЛД не проводились, они ограничиваются единичными описаниями клинических случаев успешного применения бозентана.

В настоящее время накоплено недостаточно опыта по применению ингаляционных простагланов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Однако исследования, посвященные данным группам препаратов, свидетельствуют об их эффективности, в том числе при рефрактерности к традиционной терапии ЛГ [38].

После выписки пациентов из больницы требуется наблюдение у пульмонолога и кардиолога для оптимизации тактики ведения пациентов с БЛД, обеспечения нормального роста и развития легочной ткани, а также профилактики причин, усугубляющих тяжесть течения БЛД и способствующих возникновению острых легочно-гипертензионных кризов, потенциально фатальных осложнений ЛГ, которые характеризуются быстрым ростом легочного сосудистого сопротивления, приводящего к острой правожелудочковой недостаточности и снижению сердечного выброса. Причины развития легочно-гипертензионного криза – хирургическое вмешательство/анестезия (например, катетеризация сердца), острое заболевание легких (например, пневмония, вирусные инфекции) и т.д. [18, 19].

Пациентам с выраженной ЛГ необходимо выполнять ЭхоКГ в динамике с последующей консультацией кардиолога для коррекции дозировки медикаментозной терапии. Вопрос об окончании терапии легочными вазодилататорами должен быть решен специалистом по ЛГ (пульмонолог и/или кардиолог).

Амбулаторное наблюдение пациентов особенно важно в первые месяцы после выписки из стационара и во время вспышек респираторно-вирусных заболеваний. Необходимо проводить профилактику развития острой респираторной инфекции, включая ограничение контактов, иммунизацию против гриппа и пневмококковой инфекции (следуя рекомендациям для пациентов высокого риска), профилактику тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции с помощью паливизумаба.

У детей, переживших начальные стадии ЛГ, зачастую отмечается клиническое улучшение или разрешение ЛГ

за счет роста и развития легких. Так, по данным E. Khemani и соавт. (2007), у 89% выживших детей с ЛГ на фоне БЛД впоследствии отмечался регресс ЛГ (медиана наблюдения – 9,8 мес), однако только в 19% случаев ЛГ полностью разрешилась [4]. Необходимо отметить, что уровень смертности у детей с ЛГ, ассоциированной с БЛД, высок – варьирует от 12 до 38% [4, 9, 11, 22].

Заключение

В 20–40% случаев у детей с БЛД в течение первых месяцев жизни развивается ЛГ. У детей, переживших начальные проявления ЛГ, высока вероятность клинического улучшения и регресса ЛГ благодаря росту и развитию легких. Тем не менее ЛГ – важный фактор риска заболеваемости и смертности детей данной группы.

Риск развития ЛГ высок у глубоконедоношенных детей и у детей с ОНМТ при рождении, с тяжелым течением БЛД, длительной потребностью в респираторной терапии и оксигенотерапии, а также у детей с сердечно-сосудистыми патологиями.

Всех детей с БЛД средней или тяжелой степени тяжести следует обследовать на наличие ЛГ с помощью ЭхоКГ, причем впервые такая процедура с этой целью должна быть выполнена при достижении ПКТВ 36 нед или во время выписки из стационара (что наступит раньше). В отдельных случаях – при наличии симптомов или факторов риска развития ЛГ скрининг необходимо провести раньше.

Предварительный диагноз ЛГ может быть установлен на основе данных ЭхоКГ, определяющих количественное или качественное повышение давления в правом желудочке. Окончательный диагноз требует проведения катетеризации сердца, однако ввиду своей инвазивности данный тест используется выборочно.

Основная цель ведения детей с ЛГ, ассоциированной с течением БЛД, – оптимизация лечения хронического заболевания легких для улучшения газообмена, предотвращения легочной вазоконстрикции и дальнейшего повреждения легких, а также для оптимизации роста легких.

Детям с умеренной или тяжелой ЛГ, ассоциированной с течением БЛД, при отсутствии противопоказаний проводят таргетную терапию (силденафилом) с мониторингом витальных функций и ультразвуковым обследованием в динамике.

Учитывая отсутствие универсального подхода к ведению детей с ЛГ, ассоциированной с БЛД, высокий уровень осложнений при отсутствии корректно подобранной терапии, необходимо изучать и систематизировать опыт лечения данной патологии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зелянина Елена Алексеевна (Elena A. Zelyanina) – врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, аспирант кафедры неонатологии и педиатрии «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: e_zelyanina@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6348-7579>

Бокерия Екатерина Леонидовна (Ekaterina L. Bokeriya) – доктор медицинских наук, советник директора, руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Москва, Российская Федерация

E-mail: e_bockeria@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8898-9612>

ЛИТЕРАТУРА

1. Altit G., Dancea A., Renaud C. et al. Pathophysiology, screening and diagnosis of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia – a review of the literature // *Paediatr. Respir. Rev.* 2017. Vol. 23. P. 16–26.
2. Овсянников Д.Ю., Комлева Н.А., Оболадзе Т.Б. и др. Современные алгоритмы диагностики бронхолегочной дисплазии // *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011. Т. 3, № 1. С. 12–20.
3. Stuart B.D., Sekar P., Coulson J.D. et al. Health-care utilization and respiratory morbidities in preterm infants with pulmonary hypertension // *J. Perinatol.* 2013. Vol. 33, N 7. P. 543–547.
4. Khemani E., McElhinney D.B., Rhein L. et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: Clinical features and outcomes in the surfactant era // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120, N 6. P. 1260–1269.
5. Rosenzweig E.B., Abman S.H., Adatia I. et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol. 53, N 1.
6. Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L. et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society // *Circulation*. 2015. Vol. 132, N 21. P. 2037–2099.
7. Hansmann G., Apitz C., Abdul-Khaliq H. et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK // *Heart*. 2016. Vol. 102, N 2. P. 86–100.
8. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the Internat // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30, N 20. P. 2493–2537.
9. Kim D.H., Kim H.S., Choi C.W. et al. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia // *Neonatology*. 2011. Vol. 101, N 1. P. 40–46.
10. Check J., Gotteiner N., Liu X. et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia // *J. Perinatol.* 2013. Vol. 33, N 7. P. 553–557.
11. Bhat R., Salas A.A., Foster C. et al. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants // *Pediatrics*. 2012. Vol. 129, N 3. P. 682–689.
12. An H.S., Bae E.J., Kim G.B. et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia // *Korean Circ. J.* 2010. Vol. 40, N 3. P. 131–136.
13. Collaco J.M., Romer L.H., Stuart B.D. et al. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Pulmonol.* 2012. Vol. 47, N 11. P. 1042–1053.
14. Ivy D.D., Abman S.H., Barst R.J. et al. Pediatric pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62, N 25. P. 117–126.
15. Balasubramaniam V., Mervin C.F., Maxey A.M. et al. Hyperoxia reduces bone marrow, circulating, and lung endothelial progenitor cells in the developing lung: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007. Vol. 292, N 5. P. 1073–1084.
16. Mourani P.M., Ivy D.D., Rosenberg A.A. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in bronchopulmonary dysplasia // *J. Pediatr.* 2008. Vol. 152, N 2. P. 291–293.
17. Heching H.J., Turner M., Farkouh-Karoleski C. et al. Pulmonary vein stenosis and necrotising enterocolitis: Is there a possible link with necrotising enterocolitis? // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2014. Vol. 99, N 4. P. 1–4.
18. Krishnan U., Feinstein J.A., Adatia I. et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia // *J. Pediatr.* 2017. Vol. 188. P. 24–34.
19. Abman S.H., Collaco J.M., Shepherd E.G. et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia // *J. Pediatr.* 2017. Vol. 181. P. 12–28.
20. Mourani P.M., Sontag M.K., Younoszai A. et al. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121, N 2. P. 317–325.
21. Carlton E.F., Sontag M.K., Younoszai A. et al. Reliability of echocardiographic indicators of pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia // *J. Pediatr.* 2017. Vol. 186. P. 29–33.
22. Mourani P.M., Sontag M.K., Younoszai A. et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 191, N 1. P. 87–95.
23. Naguib M., Lee S., Gugliani L. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: systematic review of literature and a proposed algorithm for assessment // *Echocardiography*. 2015. Vol. 32, N 5. P. 819–833.
24. Неклюдова Г.В., Наumenko Ж.К. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии // *Практическая пульмонология*. 2015. № 2. С. 48–56.
25. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О. и др. Факторы риска и эхокардиографическая диагностика легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией // *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2017. Т. 21, № 2. С. 259–269.
26. Mahgoub L., Kaddoura T., Kameny A.R. et al. Pulmonary vein stenosis of ex-premature infants with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia, epidemiology, and survival from a multicenter cohort // *Pediatr. Pulmonol.* 2017. Vol. 52, N 8. P. 1063–1070.
27. Abman S.H. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2002. Vol. 87, N 1. P. 15–18.
28. Clouse B.J., Jadcherla S.R., Slaughter J.L. Systematic review of inhaled bronchodilator and corticosteroid therapies in infants with bronchopulmonary dysplasia: Implications and future directions // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 2. P. 1–18.
29. Kim G.B. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia // *Korean J. Pediatr.* 2010. Vol. 53, N 6. P. 688–693.
30. Barrington K.J., Finer N., Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 12.
31. Wardle A.J., Wardle R., Luyt K. et al. The utility of sildenafil in pulmonary hypertension: a focus on bronchopulmonary dysplasia // *Arch. Dis. Child.* 2013. Vol. 98, N 8. P. 613–617.
32. Backes C.H., Reagan P.B., Smith C.V. et al. Sildenafil treatment of infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension // *Hosp. Pediatr.* 2016. Vol. 6, N 1. P. 27–33.
33. Mourani P.M., Sontag M.K., Ivy D.D. et al. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease // *J. Pediatr.* 2009. Vol. 154, N 3. P. 379–384.
34. Trotter-Boucher M.N., Lapointe A., Malo J. et al. Sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Cardiol.* 2015. Vol. 36, N 6. P. 1255–1260.
35. Kadmon G., Schiller O., Dagan T. et al. Pulmonary hypertension specific treatment in infants with bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Pulmonol.* 2017. Vol. 52, N 1. P. 77–83.
36. Baker C.D., Abman S.H., Mourani P.M. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2014. Vol. 27, N 1. P. 8–16.

37. Alipour M.R., Lookzadeh M.H., Namayandeh S.M. et al. Comparison of tadalafil and sildenafil in controlling neonatal persistent pulmonary hypertension // Iran. J. Pediatr. 2017. Vol. 27, N 1. P. 1–4.

38. Sehgal A., Krishnamurthy M.B., Clark M. et al. ACE inhibition for severe bronchopulmonary dysplasia – an approach based on physiology // Physiol. Rep. 2018. Vol. 6, N 17. P. 1–10.

REFERENCES

- Altı G., Dancea A., Renaud C., et al. Pathophysiology, screening and diagnosis of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia – a review of the literature. *Paediatr Respir Rev.* 2017; 23: 16–26.
- Ovsyannikov D.Yu., Komleva N.A., Oboladze T.B. Modern algorithms of bronchial dysplasia diagnosis. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* [Problems of Diagnostics in Pediatrics]. 2011; 3 (1): 12–20. (in Russian)
- Stuart B.D., Sekar P., Coulson J.D., et al. Health-care utilization and respiratory morbidities in preterm infants with pulmonary hypertension. *J Perinatol.* 2013; 33 (7): 543–7.
- Khemani E., McElhinney D.B., Rhein L., et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: Clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics.* 2007; 120 (6): 1260–9.
- Rosenzweig E.B., Abman S.H., Adatia I., et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J.* 2019; 53 (1).
- Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L., et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation.* 2015; 132 (21): 2037–99.
- Hansmann G., Apitz C., Abdul-Khalik H., et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016; 102 (2): 86–100.
- Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the Internat. *Eur Heart J.* 2009; 30 (20): 2493–537.
- Kim D.H., Kim H.S., Choi C.W., et al. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2011; 101 (1): 40–6.
- Check J., Gotteiner N., Liu X., et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2013; 33 (7): 553–7.
- Bhat R., Salas A.A., Foster C., et al. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2012; 129 (3): 682–9.
- An H.S., Bae E.J., Kim G.B., et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ J.* 2010; 40 (3): 131–6.
- Collaco J.M., Romer L.H., Stuart B.D., et al. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2012; 47 (11): 1042–53.
- Ivy D.D., Abman S.H., Barst R.J., et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25): 117–26.
- Balasubramaniam V., Mervis C.F., Maxey A.M., et al. Hyperoxia reduces bone marrow, circulating, and lung endothelial progenitor cells in the developing lung: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007; 292 (5): 1073–84.
- Mourani P.M., Ivy D.D., Rosenberg A.A., et al. Left ventricular diastolic dysfunction in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2008; 152 (2): 291–3.
- Heching H.J., Turner M., Farkouh-Karoleski C., et al. Pulmonary vein stenosis and necrotising enterocolitis: Is there a possible link with necrotising enterocolitis? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99 (4): 1–4.
- Krishnan U., Feinstein J.A., Adatia I., et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2017; 188: 24–34.
- Abman S.H., Collaco J.M., Shepherd E.G., et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2017; 181: 12–28.
- Mourani P.M., Sontag M.K., Younoszai A., et al. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease. *Pediatrics.* 2008; 121 (2): 317–25.
- Carlton E.F., Sontag M.K., Younoszai A., et al. Reliability of echocardiographic indicators of pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2017; 186: 29–33.
- Mourani P.M., Sontag M.K., Younoszai A., et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191 (1): 87–95.
- Nagiub M., Lee S., Guglani L. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: systematic review of literature and a proposed algorithm for assessment. *Echocardiography.* 2015; 32 (5): 819–33.
- Nekludova G.V., Naumenko J.K. Echocardiography for the diagnosis of pulmonary hypertension. *Prakticheskaya pul'monologiya* [Practical Pulmonology]. 2015; (2): 48–56. (in Russian)
- Degtyareva E.A., Ovsyannikov D.Yu., Zaitseva N.O., et al. Risk factors and echocardiographic diagnosis of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina* [Bulletin of the Russian University of Peoples' Friendship. Series: Medicine]. 2017; 21 (2): 259–69. (in Russian)
- Mahgoub L., Kaddoura T., Kameny A.R., et al. Pulmonary vein stenosis of ex-premature infants with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia, epidemiology, and survival from a multicenter cohort. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52 (8): 1063–70.
- Abman S.H. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 87 (1): 15–8.
- Clouse B.J., Jadcherla S.R., Slaughter J.L. Systematic review of inhaled bronchodilator and corticosteroid therapies in infants with bronchopulmonary dysplasia: Implications and future directions. *PLoS One.* 2016; 11 (2): 1–18.
- Kim G.B. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean J Pediatr.* 2010; 53 (6): 688–93.
- Barrington K.J., Finer N., Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 12.
- Wardle A.J., Wardle R., Luyt K., et al. The utility of sildenafil in pulmonary hypertension: a focus on bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child.* 2013; 98 (8): 613–7.
- Backes C.H., Reagan P.B., Smith C.V., et al. Sildenafil treatment of infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. *Hosp Pediatr.* 2016; 6 (1): 27–33.
- Mourani P.M., Sontag M.K., Ivy D.D., et al. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr.* 2009; 154 (3): 379–84.
- Trottier-Boucher M.N., Lapointe A., Malo J., et al. Sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Cardiol.* 2015; 36 (6): 1255–60.
- Kadmon G., Schiller O., Dagan T., et al. Pulmonary hypertension specific treatment in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52 (1): 77–83.
- Baker C.D., Abman S.H., Mourani P.M. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2014; 27 (1): 8–16.
- Alipour M.R., Lookzadeh M.H., Namayandeh S.M., et al. Comparison of tadalafil and sildenafil in controlling neonatal persistent pulmonary hypertension. *Iran J Pediatr.* 2017; 27 (1): 1–4.
- Sehgal A., Krishnamurthy M.B., Clark M., et al. ACE inhibition for severe bronchopulmonary dysplasia – an approach based on physiology. *Physiol. Rep.* 2018; 6, N 17: 1–10.