



Факторы риска, диагностика, скрининг и терапия легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией

Д.Ю. Овсянников^{1, 2}✉, Е.А. Дегтярёва¹, В.П. Мирошниченко², В.А. Стрельникова¹, М.А. Абрамян^{1, 2}

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить актуальную информацию об опасном осложнении бронхолегочной дисплазии (БЛД) — легочной гипертензии (ЛГ), основанную на отечественных и зарубежных согласительных документах и результатах собственных исследований.

Основные положения. БЛД нередко осложняется ЛГ, ассоциированной с ante-, peri- и постнатальными факторами риска (ФР). Наличие ФР, дыхательная недостаточность, бронхиальная обструкция у ребенка с БЛД являются основаниями для исключения ЛГ в ходе эхокардиографии, которая позволяет выявить повышение давления в легочной артерии, косвенные признаки ЛГ. Обязательный метод лечения ЛГ у детей с БЛД — кислородотерапия, при ее недостаточной эффективности последовательно применяют силденафил, бозентан, ингаляции оксида азота.

Заключение. Поскольку клинические проявления ЛГ у детей с БЛД неотличимы от симптомов основного заболевания легких, необходимо проводить скрининг ЛГ для своевременного назначения терапии этого осложнения.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, легочная гипертензия, хроническая легочная гипертензия младенцев, диагностика, терапия.

Вклад авторов: Овсянников Д.Ю. — разработка плана статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Дегтярёва Е.А. — разработка плана статьи, анализ и интерпретация данных; Мирошниченко В.П. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста; Стрельникова В.А. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных; Абрамян М.А. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Овсянников Д.Ю., Дегтярёва Е.А., Мирошниченко В.П., Стрельникова В.А., Абрамян М.А. Факторы риска, диагностика, скрининг и терапия легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 12–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-12-19



Risk Factors, Diagnosis, Screening and Therapy of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia

D.Yu. Ovsyannikov^{1, 2}✉, E.A. Degtyareva¹, V.P. Miroshnichenko², V.A. Strellnikova¹, M.A. Abramyan^{1, 2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

² Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health; 1/9 4-y Dobrynenskiy per., Moscow, Russian Federation 119049

ABSTRACT

Objective of the Review: on the basis of domestic and foreign conciliation documents and the results of our own research, to present up-to-date information about a dangerous complication of bronchopulmonary dysplasia - pulmonary hypertension.

Key Points: pulmonary hypertension is a common complication of bronchopulmonary dysplasia, which has antenatal, perinatal and postnatal risk factors. The presence of risk factors, respiratory failure, bronchial obstruction in a child with bronchopulmonary dysplasia is the basis for excluding pulmonary hypertension by echocardiography, which allows to detect an increase in pressure in the pulmonary artery, indirect signs of pulmonary hypertension. An obligatory method of treatment of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia is oxygen therapy. With insufficient effectiveness of oxygen therapy, treatment is sequentially carried out with sildenafil, bosentan, and nitric oxide.

Conclusion: Since the clinical manifestations of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia are indistinguishable from the symptoms of the underlying lung disease, timely screening of this complication and the appointment of therapy are necessary.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, pulmonary hypertension, chronic pulmonary hypertension in infants, diagnosis, therapy.

Contributions: Ovsyannikov, D.Yu. — plan of the article, data analysis and interpretation, text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Degtyareva, E.A. — plan of the article, data analysis and interpretation; Miroshnichenko, V.P. — thematic publications reviewing, data processing, analysis and interpretation, text of the article; Strellnikova, V.A. — thematic publications reviewing, data processing, analysis and interpretation; Abramyan, M.A. — thematic publications reviewing, data analysis and interpretation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Ovsyannikov D.Yu., Degtyareva E.A., Miroshnichenko V.P., Strellnikova V.A., Abramyan M.A. Risk Factors, Diagnosis, Screening and Therapy of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 12–19. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-12-19

✉ Овсянников Дмитрий Юрьевич / Ovsyannikov, D.Yu. — E-mail: mdovskyannikov@yahoo.com

ВВЕДЕНИЕ

Одними из осложнений бронхолегочной дисплазии (БЛД), которые определяют продолжительность жизни пациентов, являются легочная гипертензия, ассоциированная с БЛД (ЛГ-БЛД), и легочное сердце, вызывающие диагностические и терапевтические трудности.

Диагностическими критериями БЛД являются:

– недоношенность: гестационный возраст менее 32 недель;

– стойкое паренхиматозное поражение легких, подтверждаемое при исследовании газов крови (гипоксемия, гиперкапния) и проведении рентгенографии органов грудной клетки (снижение пневматизации, эмфизема, лентообразные уплотнения);

– потребность в инвазивной/неинвазивной ИВЛ, респираторной поддержке с СРАР, дотации кислорода через назальные канюли в 28 суток жизни и/или 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ) с $\text{FiO}_2 > 0,21$ в течение более чем трех последовательных дней для поддержания SpO_2 в диапазоне 90–95% (исключая новорожденных, которым ИВЛ проводится по поводу первичного заболевания дыхательных путей или заболеваний, связанных с поражением дыхательного центра).

Диагноз БЛД может быть установлен на аутопсии у детей в возрасте с 14 дней жизни до 36 недель ПКВ в случае летального исхода, обусловленного стойким паренхиматозным поражением легких и дыхательной недостаточностью, которую нельзя объяснить другими неонатальными осложнениями [1, 2]. При морфологическом исследовании, помимо паренхиматозного поражения, фиброза и гипоплазии легких, могут быть обнаружены признаки ЛГ, например гипертрофия мышечного слоя сосудов. Изменения в сосудах легких при

ЛГ-БЛД описаны в классификации D. Heath и J.E. Edwards, включающей шесть стадий [3]. По нашим данным, изменения, типичные для III–IV стадии ЛГ по этой классификации, у погибших новорожденных с БЛД, диагностированной на основании морфологических критериев заболевания, обнаруживаются уже в возрасте 14–21 суток.

В настоящее время БЛД рассматривают как гетерогенное заболевание, что обуславливает выделение его фенотипов, характеризующихся паренхиматозным поражением легких, заболеванием дыхательных путей, ЛГ [1, 2, 4]. В свою очередь, ЛГ при БЛД относится к варианту хронической ЛГ младенцев (ХЛГМ), который необходимо отличать от острой (персистирующей) ЛГ новорожденных (табл. 1).

В соответствии с патогенетической классификацией гипертензивной сосудистой болезни легких у детей (Панама, 2011) ЛГ-БЛД расценивается как многофакторное заболевание: ее патогенез включает такие механизмы, как гипоплазия легочных сосудов, стеноз легочных вен, диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), системно-легочные шунты (аортолегочные коллатерали, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток), значительная гиперкапния и/или гипоксия [6]. По нашим наблюдениям, возможен вклад генетических факторов в развитие тяжелой ЛГ-БЛД, в ряде случаев фенотипически и гемодинамически сходной с изолированной (прежние названия: первичная, идиопатическая) легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Цель статьи — приведение актуальной информации о легочной гипертензии, ассоциированной с бронхолегочной дисплазией, на основании отечественных и зарубежных согласительных документов, а также результатов собственных исследований.

Таблица 1 / Table 1

Патогенетическая классификация заболеваний, сопровождающихся хронической легочной гипертензией младенцев (по [5], с изменениями и дополнениями)

Pathogenic classification of diseases associated with chronic pulmonary hypertension in infants ([5], as amended and supplemented)

Механизм развития		Заболевания
Недоразвитие легочной сосудистой сети с нормальной паренхимой легких и повышенным ЛСС		Легочная интерстициальная лимфангиэктазия. Трисомия 21-й хромосомы
Дезадаптация легочных сосудов с патологией паренхимы легких и повышенным ЛСС		Бронхолегочная дисплазия. Гипоплазия легких. Трисомия 21-й хромосомы; заболевание, связанное с мутациями гена филамина А; врожденный дефицит сурфактантных протеинов. Альвеоларно-капиллярная дисплазия. Легочный интерстициальный гликогеноз. Облитерирующий бронхиолит в исходе мекониевой аспирации
Легочный венозный застой (сердечная дисфункция)	Повышение легочного кровотока	Лево-правый шунт (дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток). Хроническая анемия
	Повышение давления заклинивания легочных капилляров	Стеноз легочных вен. Хроническая митральная недостаточность. Левожелудочковая недостаточность. Синдром гипоплазии левых отделов сердца

Примечание. ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

Note. PVR: pulmonary vascular resistance.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

ЛГ определяется как среднее давление в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. у детей старше 3 месяцев (на уровне моря). Диагностическими критериями ЛАГ по результатам катетеризации правых отделов сердца (КПОС) служат срДЛА ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии ниже 15 мм рт. ст., индекс легочного сосудистого сопротивления более 2 единиц Вуда / м².

Заболевания, сопровождающиеся ЛГ у детей, являются следствием поражения легочных сосудов и включают ЛГ, связанную с заболеваниями сердца, легких и системными заболеваниями, а также изолированную ЛАГ, которая диагностируется при отсутствии заболеваний левых отделов сердца или клапанов, паренхимы легких, тромбоэмболии либо других причин [7].

По тяжести ЛГ можно классифицировать, исходя из отношения систолического давления в легочной артерии (срДЛА) к системному систолическому артериальному давлению (ССАД): от $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{2}$ — легкая ЛГ; более $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ — среднетяжелая; более $\frac{2}{3}$ — менее 1 — тяжелая (субсистемная); 1 — системная; более 1 — супрасистемная [8, 9].

Снижение SpO₂ ниже 90–92% неминуемо ведет к спазму легочных сосудов, повышению легочного сосудистого сопротивления и развитию ЛГ. ЛГ при хронических заболеваниях легких считается основным патогенетическим фактором развития хронического легочного сердца. Легочное сердце (лат. *cor pulmonale*) — это ЛАГ, являющаяся следствием заболеваний, которые нарушают функцию и/или структуру легких, и приводящая к развитию гипертрофии и дилатации правого желудочка (ПЖ), со временем — к правожелудочковой сердечной недостаточности. Наиболее частой причиной *cor pulmonale* у младенцев является БЛД [10]. Поскольку гипертрофия и дилатация ПЖ при БЛД по мере роста ребенка в ряде случаев обратимы (в особенности на фоне терапии), употребление термина «хроническое легочное сердце» у пациентов с БЛД некорректно.

ХЛГМ — патологический процесс, характеризующийся ростом срДЛА выше 20 мм рт. ст., что обуславливает длитель-

ную повышенную постнагрузку на ПЖ с его последовательной гипертрофией и дилатацией [5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Частота ЛГ у детей с БЛД составляет 21–52% [10–14], смертность при данном осложнении может достигать 20–50% [11, 15]. Заболевание чаще встречается при тяжелой БЛД. Как показали серии ЭхоКГ, распространенность ЛГ-БЛД снижается с 28,5% в 4–6 недель жизни до 17% в 40 недель ПКВ [13]. Согласно исследованиям, у 2–20% младенцев без БЛД, родившихся с гестационным возрастом менее 30 недель, развивается ЛГ, которая диагностируется в ходе ЭхоКГ в неонатальном периоде [11].

ЛГ-БЛД характеризуется замедлением и остановкой роста сосудов легких, облитерирующим ремоделированием прекапилляров [16]. Факторы риска ХЛГМ, наличие которых должно стать основанием для углубленного обследования, активного поиска ЛГ, представлены в таблице 2.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления ЛГ-БЛД включают тахипноэ, одышку, цианоз, кислородную зависимость и бронхообструктивный синдром, что трудно отличить от признаков основного заболевания легких. Дисфункция ПЖ в результате длительного воздействия повышенной постнагрузки проявляется симптомами правожелудочковой недостаточности (гепатомегалия, отеки, чрезмерное увеличение массы тела, трудности энтерального питания).

Оценка пациентов с ЛГ-БЛД должна начинаться с тщательного сбора анамнеза для выявления факторов риска (см. табл. 2). Идентификация ЛГ основывается на изучении клинических, биохимических (N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида — NT-proBNP) маркеров, а также использовании инструментальных диагностических методов. Золотым стандартом диагностики ХЛГМ является катетеризация сердца, но инвазивный характер исследования не позволяет использовать его в целях скрининга и мониторинга ЛГ [5, 8, 10]. Показано,

Таблица 2 / Table 2

Факторы риска развития легочной гипертензии у младенцев с бронхолегочной дисплазией [8, 10, 12, 13, 17]

Risk factors of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia [8, 10, 12, 13, 17]

Аntenатальные	Перинатальные	Неонатальные
• раса (темнокожие, азиаты); • маловодие; • хориоамнионит; • сахарный диабет у матери; • эклампсия; • задержка внутриутробного роста плода	• недоношенность, особенно гестационный возраст < 26 недель; • малая масса тела при рождении; • ребенок, маленький для гестационного возраста; • гипоплазия легких; • рождение от многоплодной беременности; • ранний неонатальный сепсис	• ранняя (развившаяся до 7–14 суток жизни) легочная гипертензия; • продолжительная ИВЛ и кислородотерапия, в том числе домашняя; • FiO₂ $\geq 0,3$ на 30-й день жизни, в 36 недель постконцептуального возраста; • гипоксемия; • гиперкапния; • персистирующие внутри- и внесердечные шунты (открытый артериальный проток, септальные дефекты); • стеноз легочных вен; • пневмония; • низкие прибавки массы тела

что дети первого полугодия жизни имеют наибольший риск осложнений [18]. В исследовании M.L. O'Byrne и соавт. в 1,4% случаев выполнение катетеризации сердца привело к летальному исходу [19]; по другим данным, частота летального исхода или необходимости в экстракорпоральной мембранной оксигенации после проведения этой процедуры составила 3,5%, при этом у недоношенных детей риск был в 4,95 раза выше [20].

Катетеризация сердца, которая позволяет проводить прямое измерение давления в ПЖ и оценку легочной гемодинамики как исходно, так и в ответ на быстрые вазодилататоры, должна выполняться по строгим показаниям, обычно в тех случаях, когда эхокардиографических данных, подтверждающих ЛГ, нет, но клиническая картина указывает на ее возможность [1, 8, 10]. Проведение катетеризации сердца и теста на вазореактивность рекомендуется пациентам с БЛД для оценки возможного влияния на развитие ЛГ шунтов (дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток), стеноза легочных вен, диастолической дисфункции ЛЖ, аортолегочных коллатералей; с целью определения необходимости в дополнительной комбинированной медикаментозной терапии, особенно в системном применении простаноидов; в условиях клинического ухудшения и эхокардиографических признаков усугубления ЛГ или ухудшения функции желудочков [8].

Кислород является «препаратом выбора» для оценки реактивности сосудов легких. Если после 5–10-минутной ингаляции кислорода с $FiO_2 > 0,8$ отмечается положительная (вазодилатационная) реакция, то никаких дальнейших медикаментозных тестов на вазореактивность не требуется [10]. Пробу с кислородом, как показал наш опыт, можно проводить и во время ЭхоКГ.

ЭхоКГ служит наиболее распространенным инструментом скрининга, используемым для первоначальной оценки недоношенных детей с риском развития ЛГ, а также долгосрочного наблюдения пациентов с ЛГ-БЛД. С его помощью можно выявить прямые и косвенные признаки ЛГ. К прямым признакам относятся повышения СДЛА и срДЛА.

При отсутствии обструкции выводного отдела ПЖ, стеноза клапана легочной артерии СДЛА рассчитывается по формуле:

$$СДЛА = 4 \times TRJV^2 + ДПП,$$

где TRJV — пиковая скорость трикуспидальной регургитации (максимальный систолический транстрикуспидальный градиент давления);

ДПП — давление в правом предсердии.

Согласно данной формуле, к полученным значениям желудочково-предсердного градиента давления нужно прибавить показатель ДПП, который в норме равен 5 мм рт. ст., но при дилатированной нижней полой вене, коллабирующей на вдохе менее чем на 50%, составляет 10 мм рт. ст. [21, 22].

У многих грудных детей регургитация на трехстворчатом клапане недостаточна для точных и воспроизводимых измерений TRJV методом доплерографии и полученное значение не всегда позволяет надежно оценить давление в ПЖ. Так, в работе P.M. Mourani и соавт. при эхокардиографическом исследовании значение СДЛА удалось определить только в 61% случаев, при этом была отмечена слабовыраженная корреляция между результатами ЭхоКГ и катетеризации сердца [23]. В более позднем исследовании J.M. O'Leary и соавт. с участием 1262 больных, которым в течение 2 дней после КПОС проводилась ЭхоКГ, инвазивно подтвержденная

ЛГ имела у 47% пациентов без зарегистрированной TRJV против 68% — с зарегистрированной TRJV ($p < 0,001$) [24].

Наши собственные результаты КПОС у 7 больных с БЛД, которым до этого была проведена ЭхоКГ, подтверждают выводы о различиях в показателе СДЛА, измеренном разными методами. В отсутствие легочного стеноза или обструкции выводного тракта ПЖ СДЛА обычно равно систолическому давлению в ПЖ. При выраженной дилатации правых отделов сердца и недостаточности трикуспидального клапана давление между правым предсердием и ПЖ может выравниваться, при этом градиент давления между правыми отделами сердца снижается. В то же время СДЛА возрастает, однако это не определяется на ЭхоКГ. Таким образом, наши данные коррелируют с результатами исследований, показавших, что отсутствие трикуспидальной регургитации при легочном сердце не исключает даже выраженной ЛГ [22].

На основании эхокардиографических критериев определения СДЛА ЛГ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (англ. European Society of Cardiology) и Европейского респираторного общества (англ. European Respiratory Society) по диагностике и лечению ЛГ (2009), подразделяется на маловероятную, возможную и вероятную (табл. 3) [25].

СрДЛА обычно выше 25 мм рт. ст. при СДЛА ≥ 40 мм рт. ст. Расчет срДЛА возможен на основании определения временных параметров систолического потока в легочной артерии и осуществляется по формуле A. Kitabatake [22]:

$$Lg(срДЛА) = -2,8 \times (АТ/ЕТ) + 2,4,$$

где АТ (англ. acceleration time) — время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ;

ЕТ (англ. ejection time) — время выброса.

Вместе с тем достоверные данные о диагностической ценности описанного метода с измерением отношения АТ/ЕТ для выявления ЛГ-БЛД отсутствуют, показатель АТ может

Таблица 3 / Table 3

Критерии для оценки вероятности наличия легочной гипертензии [25]

Criteria to assess the probability of pulmonary hypertension [25]

Наличие ЛГ	TRJV, м/с	СДЛА ¹ , мм рт. ст.	Потребность в дополнительных ЭхоКГ-параметрах ЛГ
Маловероятно	$\leq 2,8$	≤ 35	Нет
Возможно	$\leq 2,8$	≤ 35	Да
	2,9–3,4	36–50	Нет/да
Вероятно	$> 3,4$	> 50	Нет/да

¹ Приблизительные величины СДЛА (при условии, что давление в правом предсердии составляет около 5 мм рт. ст.).

Примечание. ЛГ — легочная гипертензия; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; TRJV — пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

¹ Approximate mPAP values (provided right atrium pressure is approx. 5 mm Hg).

Note. PH: pulmonary hypertension; mPAP: mean pulmonary artery pressure; TRJV: tricuspid regurgitant jet velocity.

различаться даже при проведении исследования одним специалистом, поэтому применение этого метода не рекомендуется [26]. Определение срдЛА данным способом у обследованных нами пациентов с БЛД было неинформативным в связи с большой погрешностью при плаче, беспокоействе ребенка во время проведения исследования.

К дополнительным (косвенным) эхокардиографическим признакам ЛГ относятся:

- повышение скорости регургитации через клапан легочной артерии;
- короткое время ускорения выброса из ПЖ в легочную артерию;
- дилатация правых отделов сердца;
- искривление и дискинезия межжелудочковой перегородки, что характеризует систолическую перегрузку ПЖ;
- недостаточность легочного и трехстворчатого клапанов;
- дилатация ствола легочной артерии;
- наличие потока с низкой скоростью, двунаправленный или право-левый сброс крови через овальное окно, внутрисердечные шунты, открытый артериальный проток;
- гипертрофия стенки ПЖ, межжелудочковой перегородки;
- повышение индекса эксцентричности ЛЖ — соотношения перпендикулярного и параллельного перегородке диаметров ЛЖ;
- повышение соотношения длительности систолы и диастолы над трехстворчатым клапаном.

Ряд перечисленных признаков носит субъективный характер, появляется на поздних стадиях заболевания, при тяжелой ЛГ, легочном сердце [13, 21, 22].

Наряду с функциональной оценкой ПЖ важна оценка систолической и диастолической функции ЛЖ. До 25% детей с ЛГ-БЛД могут иметь признаки диастолической дисфункции ЛЖ по данным катетеризации [27]. В условиях высокой потребности в назначении диуретиков в связи с отеком легких или при недостаточном ответе на ЛАГ-специфическую терапию необходима специальная оценка маркеров диастолической дисфункции ЛЖ, которая может явиться причиной посткапиллярной ЛГ [8].

По заключению экспертов по ЛГ-БЛД Сети по ЛГ у детей США и Канады (англ. Pediatric Pulmonary Hypertension Network — PPHNet) (2017), всестороннее эхокардиографическое исследование для скрининга ЛГ у недоношенных грудных детей должно включать как минимум: 1) полную оценку анатомических структур с целью выявления аномалий, шунтов и легочных вен; 2) оценку размеров ПЖ, ЛЖ, гипертрофии, систолической и диастолической функции; 3) изучение положения межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу; 4) определение скоростей регургитационных потоков на трехстворчатом клапане и клапане легочной артерии; 5) одновременную регистрацию ССАД [8]. Наличие сброса крови справа налево указывает на супрасистемную ЛГ, в то время как двунаправленный шунт свидетельствует о системной ЛГ [17].

Ангиография в ряде случаев необходима для оценки анатомии и легочной гемодинамики, нарушения которой могут выражаться в повышении СДЛА как без увеличения, так и с ростом легочного сосудистого сопротивления [17]. ЭхоКГ не всегда позволяет установить наличие стеноза легочных вен [28].

Дифференциальная диагностика ЛГ-БЛД проводится с острой ЛГ новорожденных и ХЛГМ, не связанной с БЛД (см. табл. 1). При проведении КТ органов грудной клетки у длительно кислородо- или ИВЛ-зависимых младенцев за БЛД могут быть приняты дефицит филамина А и альвеоларно-капиллярная дисплазия, сопровождающиеся высокой

ХЛГМ. Для их исключения целесообразно проведение генетического исследования, биопсии легких [29–32]. При подозрении на альвеоларно-капиллярную дисплазию, характеризующуюся ранним наступлением летального исхода, важно рано установить диагноз, чтобы избежать бессмысленного проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации [33].

СКРИНИНГ

Существует ряд экспертных мнений о том, когда необходимо проводить скрининг ЛГ-БЛД [34].

Согласно заключению экспертов PPHNet, эхокардиографическое исследование с целью скрининга ЛГ должно выполняться: 1) при развитии тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности вскоре после рождения, обусловленной преимущественно персистирующей ЛГ новорожденных, несмотря на оптимальную терапию основного заболевания легких; 2) при сохраняющейся необходимости в ИВЛ на 7-й день жизни (фактор риска БЛД); 3) при сохраняющейся необходимости в респираторной поддержке в любом возрасте; 4) в 36 недель ПКВ [8].

Рекомендация проводить ЭхоКГ в 36 недель ПКВ (возраст установления диагноза или определения тяжести БЛД) присутствует во всех согласительных документах [1, 4, 7, 8, 34]. Однако к этому возрасту частота ЛГ-БЛД достаточно высока и составляет 9–29% [13, 17]. Поэтому у глубоко недоношенных детей с факторами риска может быть целесообразен скрининг ЛГ до 36 недель ПКВ [5]. Предлагается проводить первоначальный скрининг ЛГ в 32 недели ПКВ или 2 месяца жизни (в зависимости от того, что наступит раньше) у младенцев, родившихся с гестационным возрастом менее 28 недель, а также младенцев, все еще нуждающихся в ИВЛ/СРАР в возрасте 1–2 месяцев или с потребностью в $\text{FiO}_2 > 0,3$ [35].

Кроме того, младенцы без признаков заболевания легких в 36 недель ПКВ, но родившиеся с гестационным возрастом менее 28 недель или имеющие диагноз задержки внутриутробного роста плода, должны пройти скрининг в 36 недель ПКВ. При подтверждении ЛГ-БЛД ее последующая оценка будет определяться степенью и тяжестью фенотипа заболевания. Младенцы, у которых ЛГ-БЛД в 36 недель ПКВ не диагностируют, должны будут пройти повторную ЭхоКГ через 1–2 месяца при наличии персистирующих респираторных симптомов, постоянной потребности в кислороде, нарушении роста и/или питания, отсутствии улучшения состояния [17]. Безусловным основанием для проведения скрининга ЛГ-БЛД являются легочные гипертензионные кризы [9, 10, 36].

ТЕРАПИЯ

Лечение ЛГ-БЛД требует адекватной респираторной поддержки и назначения легочных вазодилаторов, смягчающих последствия повышенной постнагрузки на ПЖ. У младенцев с тяжелой ЛГ-БЛД, которым требуется ИВЛ, целесообразно использовать стратегию «открытых» легких, которая направлена на предотвращение несоответствия вентиляции и перфузии и обычно включает применение высоких дыхательных объемов (8–12 мл/кг) с длительными временными паттернами (частота дыхания < 20 в минуту, время вдоха $> 0,5$ с.), чтобы преодолеть физиологическое мертвое пространство и улучшить вентиляцию областей с высоким сопротивлением в легких [4, 37].

Необходимо помнить, что к гипоксемии приводят гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аспирация и/или трахеобронхотомия. Последняя может встречаться у 60% недоношенных детей с ЛГ-БЛД [38]. Особое внимание должно

уделяться профилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и гриппа, исключению воздействия табачного дыма. У младенцев, выписанных на дополнительной дотации кислорода, следует дожидаться разрешения ЛГ по данным ЭхоКГ, а затем полностью отказаться от кислородотерапии [1, 8].

Терапия ЛГ основана на клеточных механизмах регуляции тонуса сосудов. В них участвуют: 1) оксид азота (NO) — растворимая гуанилатциклаза — циклический гуанилмофосфат (цГМФ); 2) эндотелин; 3) простаглицлин. Отправной точкой для всех путей является введение кислорода — известного мощного легочного вазодилатора [10]. Кислородотерапию необходимо использовать для профилактики эпизодов или стойкой гипоксемии с целью поддержания SpO_2 на уровне выше 92% при подозрении на ЛГ и выше 94–95% при подтвержденной ЛГ-БЛД [1, 8, 36, 39]. Тяжелая ЛГ может потребовать применения ИВЛ и наложения трахеостомы для профилактики тяжелой десатурации [4].

Фармакологическую терапию необходимо начинать у пациентов с признаками выраженного повышения легочного сосудистого сопротивления и правожелудочковой недостаточности (при выявлении гипертрофии и дисфункции ПЖ), которые не связаны с патологией левых отделов сердца или со стенозом легочных вен, венозной ЛГ [8]. Венозная ЛГ — противопоказание для ЛАГ-специфической терапии [10].

Согласно рекомендациям Европейской сети по педиатрическим легочным сосудистым заболеваниям (англ. European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network) 2016 г., лекарственная терапия ЛГ должна носить ступенчатый характер [36]. В качестве препарата первого выбора рекомендуется использовать силденафил — мощный селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа. Вопрос о его назначении может рассматриваться в случае, если 4-недельная кислородотерапия для целевого SpO_2 более 95% при подтвержденной ЛГ не приводит к снижению СДЛА при контрольном измерении или, в соответствии с рекомендациями экспертов по ЛГ-БЛД PPHNet (2017), если СДЛА превышает $\frac{2}{3}$ от ССАД [8, 36]. Силденафил применяется в стартовой дозе 1–1,2 мг/кг/сут в 3–4 введения *per os*. При отсутствии побочных эффектов (системная артериальная гипотензия, приапизм) доза силденафила под контролем ЭхоКГ может быть постепенно увеличена до достижения желаемых значений СДЛА; максимальная доза препарата, в соответствии с отечественными рекомендациями, составляет 8 мг/кг/сут [39].

При назначении силденафила рекомендуется постоянный контроль ССАД и уровня оксигенации, эффективность лечения позволяет оценить ЭхоКГ с определением СДЛА. Поскольку эффект от применения силденафила наступает уже через 15 минут после его приема, ЭхоКГ и коррекция дозы могут проводиться ежедневно. Терапия силденафилом приводит к улучшению SpO_2 и эхокардиографических параметров у 80–88% пациентов с ЛГ-БЛД [12, 40].

При определенной по данным Эхо-КГ неэффективности терапии силденафилом в максимальной дозе через 4 недели от начала приема препарата, развитии побочных эффектов,

повышении сывороточного уровня NT-proBNP рекомендуется применение ингибитора эндотелиновых рецепторов А и В бозентана. Препарат следует назначать в начальной дозе 2 мг/кг/сут в два приема на 4 недели с целью уменьшения риска нежелательного воздействия на печень. В последующем при отсутствии значимого (более чем втрое) повышения уровня печеночных трансаминаз бозентан может применяться в постоянной поддерживающей дозе 4 мг/кг/сут в два приема в качестве монотерапии или в комбинации с силденафилом [1, 39]. Принципиальным является использование оригинальных препаратов. При трактовке повышения уровня NT-proBNP в сыворотке крови необходимо соблюдать осторожность, поскольку концентрация данного пептида может повышаться также при растяжении объема крови левых отделов сердца, вызванном большим открытым артериальным протоком, и почечной недостаточности [17].

Через 4–6 недель применения бозентана при ухудшении состояния или отсутствии положительной динамики, подтвержденном результатами КПОС и вазореактивного теста, следующим шагом терапии является назначение ингаляций NO (iNO) в дозе 10–20 ppm [36]. iNO необходимо использовать при кризах ЛГ и отменять после стабилизации состояния. При отмене iNO может быть полезным проведение терапии силденафилом. После прекращения iNO выполняется мониторинг SpO_2 [8].

Сведения о применении у младенцев с ЛГ-БЛД агониста простаглицлина трепростинила ограничены [41]. При клинической картине ХЛГМ до 36 недель ПКВ, когда артериальный проток все еще может оставаться открытым, может быть оправданным поддержание его проходности при развивающейся недостаточности ПЖ [17].

При ведении пациентов с ЛГ-БЛД чрезвычайно важен междисциплинарный подход. Показано, что лечение ЛГ-БЛД многопрофильной командой неонатологов, пульмонологов, кардиологов, диетологов и специалистов по респираторной поддержке улучшает результаты, включая показатели выживаемости до выписки, койко-дня и увеличения массы тела у младенцев с БЛД [42].

Необходимо помнить, что младенцы с тяжелой ЛГ-БЛД имеют высокий риск регоспитализации в первые два года жизни, более высокую частоту таких респираторных заболеваний, как бронхиальная астма, бронхолит или пневмония [43], отставание в физическом и когнитивном развитии [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный подход к ведению пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с бронхолегочной дисплазией (ЛГ-БЛД), основанный на принципах доказательной медицины и собственном опыте, может позволить улучшить диагностику и терапию рассматриваемого осложнения бронхолегочной дисплазии. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение естественного течения и влияния вмешательств для профилактики и лечения ЛГ-БЛД, а также накопление и анализ опыта реализации изложенного подхода в отечественном здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Овсянников Д.Ю., Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дегтярева Д.Н., ред. Бронхолегочная дисплазия. М.; 2020. 175 с. [Ovsyannikov D.Yu., Geppe N.A., Malakhov A.B., Degtyareva D.N., ed. Bronchopulmonary dysplasia. M.; 2020. 175 p. (in Russian)]. URL: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/bronkholyogochhnaya-displaziya-2020.pdf>

2. Higgins R.D., Jobe A.H., Koso-Thomas M., Bancalari E. et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J. Pediatr.* 2018; 197: 300–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043
3. Heath D., Edwards J.E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac

- septal defects. *Circulation*. 1958; 18 (4, part 1): 533–47. DOI: 10.1161/01.cir.18.4.533
4. Abman S.H., Colloco J.M., Shepherd E.G., Keszler M. et al.; Bronchopulmonary Dysplasia Collaborative. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr*. 2017; 181: 12–28.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.082. Epub. 2016 Nov. 28.
 5. Levy P.T., Jain A., Nawaytou H., Teitel D. et al.; Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). Risk assessment and monitoring of chronic pulmonary hypertension in premature infants. *J. Pediatr*. 2020; 217: 199–209.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.10.034. Epub. 2019 Nov. 14.
 6. Del Cerro M.J., Abman S., Diaz G., Freudenthal A.H. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm. Circ*. 2011; 1(2): 286–98. DOI: 10.4103/2045-8932.83456
 7. Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L., Ivy D.D. et al.; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the American Thoracic Society. Pediatric pulmonary hypertension: Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015; 132(21): 2037–99. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000329
 8. Krishnan U., Feinstein J.A., Adatia I., Austin E.D. et al.; Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr*. 2017; 188: 24–34.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.05.029
 9. Буров А.А., Пруткин М.Е., Гребенников В.А., Романенко К.В. и др. Проект клинического протокола по диагностике и терапии персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014; 1(3): 145–60. [Burov A.A., Prutkin M.E., Grebennikov V.A., Romanenko K.V. et al. Project clinical practice guideline for persistent pulmonary hypertension of the newborn: diagnostics and therapy. *Neonatology: news, opinions, training*. 2014; 1(3): 145–60. (in Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proekt-klinicheskogo-protokola-po-diagnostike-i-terapii-persistiruyushey-legochnoy-gipertenzii-novorozhdennykh/viewer>
 10. Hansmann G., Sallmon H., Roehr C.C., Kourembanas S. et al.; European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res*. 2021; 89(3): 446–55. DOI: 10.1038/s41390-020-0993-4. Epub. 2020 Jun. 10.
 11. Arjaans S., Zwart E.A.H., Ploegstra M.-J., Bos A.F. et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. 2018; 32(3): 258–67. DOI: 10.1111/ppe.12444
 12. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О., Шокин А.А. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2013; 92(5): 32–9. [Degtyareva E.A., Ovsyannikov D.Yu., Zaytseva N.O., Shokin A.A. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in children with bronchopulmonary dysplasia: risk factors, diagnosis, treatment and prevention options. *Pediatriya — Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2013; 92(5): 32–9. (in Russian)].
 13. Vayaltrikkovil S., Vorhies E., Stritzke A., Bashir R.A. et al. Prospective study of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol*. 2019; 54(2): 171–8. DOI: 10.1002/ppul.24211. Epub. 2018 Dec.
 14. Трапезникова А.Ю., Петрова Н.А., Образцова Г.И., Бойцова Е.В. и др. Эпизоды апноэ и периодического дыхания у недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67(2): 94–9. [Trapeznikova A.Yu., Petrova N.A., Obratsova G.I., Boytsova E.V. et al. Episodes of apnea and periodic breathing in premature infants with BPD-associated pulmonary hypertension. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022; 67(2): 94–9. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-94-99
 15. Arjaans S., Haarman M.G., Roofthoof M.T.R., Fries M.W.F. et al. Fate of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia beyond 36 weeks postmenstrual age. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. 2021; 106(1): 45–50. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318531. Epub. 2020 Jun. 22.
 16. Goss K. Long-term pulmonary vascular consequences of perinatal insults. *J. Physiol*. 2019; 597(4): 1175–84. DOI: 10.1113/JP275859. Epub 2018 Aug. 24.
 17. Levy P.T., Levin J., Leeman K.T., Mullen M.P. et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2022; 27(4): 101351. DOI: 10.1016/j.siny.2022.101351
 18. Lince-Varela R., Restrepo D., Lince M., Muñoz D. et al. Complicaciones relacionadas con el cateterismo cardíaco pediátrico y cardiopatías congénitas. *Arch. Cardiol. Mex*. 2021; 91(4): 422–30. DOI: 10.24875/ACM.200003191
 19. O'Byrne M.L., Kennedy K.F., Kanter J.P., Berger J.T. et al. Risk factors for major early adverse events related to cardiac catheterization in children and young adults with pulmonary hypertension: An analysis of data from the IMPACT (Improving Adult and Congenital Treatment) Registry. *J. Am. Heart Assoc*. 2018; 7(5): e008142. DOI: 10.1161/JAHA.117.008142
 20. O'Byrne M.L., Glatz A.C., Hanna B.D., Shinohara R.T. et al. Predictors of catastrophic adverse outcomes in children with pulmonary hypertension undergoing cardiac catheterization: a multi-institutional analysis from the pediatric health information systems database. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015; 66(11): 1261–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.032
 21. Алтун Г., Дансеа А., Ренауд К., Перреауль Т. и др. Патофизиология, скрининг и диагностика легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией (обзор литературы). Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017; 1(15): 24–38. [Altun G., Dancea A., Renaud K., Perreault T. et al. Pathophysiology, screening and diagnosis of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. A review of the literature. *Neonatology: news, opinions, training*. 2017; 1(15): 24–38. (in Russian)].
 22. Неклюдова Г.В. Эхокардиография при легочной гипертензии. В кн.: Авдеев С.Н., ред. Легочная гипертензия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 115–41. [Neklyudova G.V. Echocardiography in pulmonary hypertension. In: Avdeev S.N., ed. *Pulmonary hypertension*. M.; 2019: 115–41. (in Russian)].
 23. Mourani P.M., Sontag M.K., Younoszai A., Ivy D.D. 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. DOI: 10.1542/peds.2007-1583
 24. O'Leary J.M., Assad T.R., Xu M., Farber-Eger E. et al. Lack of a tricuspid regurgitation Doppler signal and pulmonary hypertension by invasive measurement. *J. Am. Heart Assoc*. 2018; 7(13): e009362. DOI: 10.1161/JAHA.118.009362
 25. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., Torbicki A. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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 International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J*. 2009; 30(20): 2493–537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297
 26. Abman S.H. Approach to the Child with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia. *Adv. Pulm. Hypertens*. 2011; 10(2): 98–103. DOI: 10.21693/1933-088X-10.2.98
 27. Coleman R.D., Chartan C.A., Mourani P.M. Intensive care management of right ventricular failure and pulmonary hypertension crises. *Pediatr. Pulmonol*. 2021; 56(3): 636–48. DOI: 10.1002/ppul.24776
 28. Mahgoub L., Kaddoura T., Kameny A.R., Ortego P.L. 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. DOI: 10.1002/ppul.23679
 29. Länger F., Werlein C., Soudah B., Schwerk N. et al. Interstitial lung disease in infancy and early childhood. *Pathologe*. 2021; 42(1): 25–34. DOI: 10.1007/s00292-020-00884-8

30. Vincent M., Karolak J.A., Deutsch G., Gambin T. et al. Clinical, histopathological, and molecular diagnostics in lethal lung developmental disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(9): 1093–101. DOI: 10.1164/rccm.201903-0495TR
31. Sasaki E., Byrne A.T., Phelan E., Cox D.W. et al. A review of filamin A mutations and associated interstitial lung disease. *Eur. J. Pediatr.* 2019; 178(2): 121–9. DOI: 10.1007/s00431-018-3301-0. Epub. 2018 Dec. 13.
32. Овсянников Д.Ю., Котлукова Н.П., Тележникова Н.Д., Трунина И.И. и др. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филamina A: трудный путь к диагнозу (два клинических наблюдения). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101(1): 202–8. [Ovsyannikov D.Yu., Kotlukova N.P., Telezhnikova N.D., Trunina I.I. et al. Diseases associated with mutations in the filamin A gene: the difficult path to diagnosis (two clinical cases). *Pediatrya — Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2022; 101(1): 202–8. (in Russian)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-202-208
33. Steinhorn R.H., Cox P.N., Fineman J.R., Finer N.N. et al. Inhaled nitric oxide enhances oxygenation but not survival in infants with alveolar capillary dysplasia. *J. Pediatr.* 1997; 130(3): 417–22. DOI: 10.1016/s0022-3476(97)70203-8
34. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., Apitz C. 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. DOI: 10.1016/j.healun.2019.06.022
35. Malloy K.W., Austin E.D. Pulmonary hypertension in the child with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56(11): 3546–56. DOI: 10.1002/ppul.25602
36. Hilgendorff A., Apitz C., Bonnet D., Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. *The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart.* 2016; 102 (suppl. 2): ii49–56. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308591
37. Gibbs K., Jensen E.A., Alexiou S., Munson D. et al. Ventilation strategies in severe bronchopulmonary dysplasia. *NeoReviews.* 2020; 21(4): e226–37. DOI: 10.1542/neo.21-4-e226
38. Wu K.Y., Jensen E.A., White A.M., Wang Y. et al. Characterization of disease phenotype in very preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201(11): 1398–406. DOI: 10.1164/rccm.201907-1342OC
39. Миклашевич И.М., Школьников М.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018; 17(2): 101–24. [Miklashevich I.M., Shkolnikova M.A., Gorbachevsky S.V., Schmaltz A.A. et al. Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018; 17(2): 101–24. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728880020182101124
40. Mourani P.M., Sontag M.K., Ivy D.D., Abman S.H. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J. Pediatr.* 2009; 154(3): 379–84, 384.e1–2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.09.021. Epub. 2008 Oct. 31.
41. Ferdman D.J., Rosenzweig E.B., Zuckerman W.A., Krishnan U. Subcutaneous treprostinil for pulmonary hypertension in chronic lung disease of infancy. *Pediatrics.* 2014; 134(1): e274–8. DOI: 10.1542/peds.2013-2330
42. Hansen T.P., Noel-MacDonnell J., Kuckelman S., Norberg M. et al. A multidisciplinary chronic lung disease team in a neonatal intensive care unit is associated with increased survival to discharge of infants with tracheostomy. *J. Perinatol.* 2021; 41(8): 1963–71. DOI: 10.1038/s41372-021-00974-2
43. Mourani P.M., Mandell E.W., Meier M., Younoszai A. Early pulmonary vascular disease in preterm infants is associated with late respiratory outcomes in childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199(8): 1020–27. DOI: 10.1164/rccm.201803-0428OC
44. Choi E.K., Shin S.H., Kim E.-K., Kim H.-S. Developmental outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension at 18–24 months of corrected age. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1): 26. DOI: 10.1186/s12887-019-1400-3

Поступила / Received: 16.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 14.09.2022

Об авторах / About the authors

Овсянников Дмитрий Юрьевич / Ovsyannikov, D.Yu. — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5249-5760. <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>. E-mail: mdoovsyanikov@yahoo.com

Дегтярёва Елена Александровна / Degtyareva, E.A. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детской кардиологии с курсами сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии врожденных пороков сердца и перинатальной ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования, профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3606-5570. <https://orcid.org/0000-0002-3219-2145>. E-mail: dgp48@yandex.ru

Мирошниченко Владимир Петрович / Miroshnichenko, V.P. — врач — детский кардиолог отделения экстренной кардиохирургии и интенсивной кардиологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. eLIBRARY.RU SPIN: 4715-3522. <https://orcid.org/0000-0003-4140-8777>. E-mail: vladi.miroshnichenko@gmail.com

Стрельникова Валерия Алексеевна / Strellnikova, V.A. — аспирант кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>. E-mail: doc.strellnikova@mail.ru

Абрамян Михаил Арамович / Abramyan, M.A. — д. м. н., профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; руководитель кардиохирургической службы ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4299-1032. <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287>. E-mail: mabramyan@morozdgb.ru