

УДК:616.23/.24-007.17:616.24-008.331.1[]-  
053.31-07-08  
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.9

## ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ У НЕМОВЛЯТ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ: ПРИЧИНИ, ДІАГНОСТИКА

*А.О. Меньшикова, Д.О. Добрянський*

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, МОЗ України  
(м. Львів, Україна)

**Резюме.** Бронхолегенева дисплазія (БЛД) є провідною хронічною патологією передчасно народжених дітей, яка змінює структуру легень та порушує розвиток легеневих судин. Найважливішим серцево-судинним ускладненням БЛД є розвиток легеневої гіпертензії, який діагностують у близько 25 % найтяжче хворих немовлят. Легенева гіпертензія, пов'язана з БЛД, виникає на тлі аномальної будови і зменшення кількості легеневих судин, що призводить до підвищення їх резистентності та розвитку правошлуночкової серцевої недостатності. Виникнення цього ускладнення погіршує прогноз виживання у дітей з БЛД, подовжує тривалість перебування у стаціонарі, негативно впливає на довгостроковий соматичний та неврологічний розвиток і збільшує частоту повторних госпіталізацій. Усе це обґрунтовує необхідність своєчасної діагностики та лікування легеневої гіпертензії у дітей з БЛД. У цьому огляді представлені нові дані щодо визначення, діагностики та лікування легеневої гіпертензії, пов'язаної з БЛД.

**Ключові слова:** легенева гіпертензія; бронхолегенева дисплазія; передчасно народжені немовлята.

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) залишається одним з найпоширеніших і найважливіших хронічних захворювань у передчасно народжених дітей. Покращення показників виживання недоношених немовлят з гестаційним віком < 28 тиж, які є основною групою ризику щодо розвитку БЛД, вплинуло на динаміку частоти цього захворювання, перешкоджаючи її суттєвому зниженню останніми роками [1,2]. Водночас, захворюваність на БЛД у цій популяції новонароджених дітей найвищого перинатального ризику може коливатися у межах від 10% до 89% [3]. Окрім респіраторних проблем, у немовлят з БЛД спостерігаються серцево-судинні ускладнення, серед яких найбільш поширеним є легенева гіпертензія (ЛГ) [4].

### Патогенез та чинники ризику ЛГ

Із зміною стандартів надання допомоги передчасно народженим дітям була описана «нова» БЛД, виникнення якої пов'язували насамперед з порушеннями процесів формування альвеол («альвеоляризації») і судин («васкуляризації») [5]. Немовлята з БЛД мають вищий ризик щодо виникнення артеріальної ЛГ внаслідок порушення розвитку судин, що і є основною причиною підвищеного артеріального тиску у легенях [2]. Порушений ангиогенез у поєднанні зі зміненою реактивністю легеневих судин можуть підвищувати їх резистентність і запускати розвиток ЛГ [6]. Зменшення загальної площі альвеолярно-капілярної поверхні у передчасно народжених немовлят з БЛД погіршує газообмін, збільшує потребу тривалої кисневої терапії та вентиляційної підтримки, підсилює гіпоксемію під час гострих респіраторних інфекцій та фізичних навантажень і також може підвищувати ризик виникнення цього ускладнення [7]. Водночас, точні механізми розвитку ЛГ в немовлят з БЛД залишаються невідомими. Вони, ймовірно, також включають активацію реакцій запалення та порушення функції ендотелію, які підтримуються альвеолярною гіпоксією. У старших дітей з БЛД прогресуван-

ня дихальної недостатності, гіпоксія і порушена легенева перфузія підсилюють ЛГ, що негативно впливає на прогноз виживання [8].

Частота ЛГ у дітей з помірною і тяжкою БЛД становить близько 25 % [8]. За даними мета-аналізу Chen та співавт. [4] ризик розвитку ЛГ у немовлят з цим захворюванням підвищується за наявності прееклампсії, маловоддя, затримки внутрішньоутробного розвитку, а також у разі тяжкого перебігу захворювання або виникнення сепсису. Підвищують ймовірність формування ЛГ менша маса тіла при народженні та персистенція відкритої артеріальної протоки [9], а також розвиток у дітей з БЛД вентилятор-асоційованої пневмонії [10]. За наявності ознак ранньої (на 7 добу життя) ЛГ зростає ризик формування БЛД та пізньої ЛГ [11]. Раннє захворювання легеневих судин у поєднанні з потребою у ШВЛ на 7-й день життя є достовірним прогностичним чинником пізньої респіраторної захворюваності [12]. Ці дані підтверджують, що ранні аномальний розвиток або захворювання легеневих судин передують формуванню БЛД та підвищують ймовірність не лише пізньої ЛГ, але і довгострокової респіраторної захворюваності [11,12].

### Клінічні наслідки ЛГ

ЛГ, пов'язана з БЛД, виникає на тлі порушень альвеолярної дифузії, аномальної будови і зменшення кількості легеневих судин, оскільки зазначені зміни спричинюють підвищення їх резистентності і розвиток правошлуночкової серцевої недостатності. Діти з БЛД, в яких розвинулась ЛГ, мають вищий ризик ранньої смертності та гірший віддалений прогноз щодо здоров'я і розвитку [8,13]. Майже половина дітей з БЛД помирають упродовж 2-х років від моменту встановлення діагнозу ЛГ [14]. Окрім підвищення ризику смерті, наявність цього ускладнення подовжує загальну тривалість перебування у стаціонарі, тривалість ШВЛ й оксигенотерапії, підвищує ймовірність виникнення додаткових проблем з годуванням,

частоту трахеостомій і повторних госпіталізацій, а також негативно впливає на довгостроковий соматичний та когнітивний розвиток [4,8,9].

У ретроспективному дослідженні було встановлено, що у скоригованому віці 18-22 міс. діти з БЛД, ускладненою ЛГ, мали затримку фізичного, моторного і когнітивного розвитку, а також розвитку мови. Додаткове порівняння підгруп дітей з тяжкою БЛД залежно від розвитку ЛГ засвідчило, що у дітей з ЛГ після виписки зі стаціонару достовірно частіше виявлялись відставання у когнітивному розвитку та затримка фізичного розвитку, однак, на відміну від початкових загальних даних відмінностей у розвитку мови та моторному розвитку не було встановлено. Це ще раз підтверджує вплив тяжкості БЛД на довгостроковий неврологічний прогноз немовлят, а також важливість ЛГ як додаткового чиннику ризику щодо порушення когнітивного розвитку дітей з тяжкою БЛД. Тому під час катамнестичного спостереження за передчасно народженими дітьми з БЛД, ускладненою ЛГ, слід особливо уважно оцінювати їх неврологічний і фізичний розвиток [15].

### Діагностика ЛГ

Усі передчасно народжені немовлята, в яких починає формуватися БЛД, є у групі ризику щодо розвитку ЛГ. Ця проблема може виявлятися до встановлення діагнозу БЛД або, за умови ранньої появи, бути чинником ризику хронічного захворювання легень. Ехокардіографічне обстеження (ЕхоКГ) є основним скринінговим методом діагностики ЛГ, яка переважно не має специфічних клінічних ознак [8,16]. Водночас, в окремих випадках наявність цього ускладнення можливо пропустити, якщо використовувати для діагностики лише ЕхоКГ. Тим не менше, остання є найкращим неінвазивним методом діагностики ЛГ у немовлят з БЛД [16]. Скринінгове ЕхоКГ обстеження рекомендовано передчасно народженим дітям з терміном гестації < 28 тиж., які мають тяжкі дихальні розлади, будь-якій дитині відразу після встановлення діагнозу БЛД, недоношеним дітям з помірною або тяжкою БЛД у постменструальному віці (ПМВ) 36 тиж та перед випискою із стаціонару, будь-яким немовлятам з тривалою кисневою залежністю, затримкою постнатального росту або незадовільною клінічною динамікою стану [17]. Також запропоновано здійснювати ЕхоКГ на 7 день життя передчасно народженим немовлятам, які мають ризик розвитку БЛД [17]. Важливою є диференційна діагностика ЛГ, пов'язаної з БЛД, з іншими інтерстиційними або паренхіматозними захворюваннями легень (наприклад, гіпоплазією легень, діафрагмальною грижею, легеневою лімфангіектазією, інтерстиційним легеневим глікогенозом, легеневим альвеолярним протеїнозом тощо), які можуть імітувати наявність БЛД або ЛГ у дітей з цим захворюванням, а також з природженими вадами серця, наявність яких може впливати на тактику лікування (напр., значний дефект міжшлуночкової перегородки часто є протипоказанням для застосування легеневих судинорозширювальних засобів) [8].

Згідно з рекомендацією Всесвітнього симпозиуму з ЛГ (2018) нижня межа нормального серед-

нього тиску у легеневій артерії (mPAP) становить 20 мм рт. ст. [18]. Цей показник був рекомендований для діагностики ЛГ у дітей, старших 3 міс [19]. Для встановлення діагнозу прекапілярної ЛГ, яка, зокрема, характеризує пацієнтів із захворюваннями легень, необхідно використовувати показники резистентності легеневих судин (PVR)  $\geq 3$  одиниць Вуда (WU), PAWP (тиск «заклинювання» у легеневій артерії) або LVEDP (кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку)  $\leq 15$  мм рт. ст., а також діастолічний TPG (транслегеневий градієнт тиску)  $\geq 7$  мм рт. ст. як додатковий критерій. Для діагностики ЛГ у дітей рекомендується застосовувати показник PVR, індексований до площі поверхні тіла (PVRI), який має становити  $\geq 3$  одиниць Вуда  $\times$  м<sup>2</sup> [17].

Враховуючи фізіологічні зміни кровообігу в новонароджених, для яких характерно початкове постнатальне підвищення з наступним зниженням тиску у правому шлуночку, зазначене значення mPAP стосується немовлят старших 3-х місячного віку. Водночас, рекомендації не уточнюють, який саме вік дитини має враховуватись, хронологічний чи скоригований. З огляду на ці особливості, важливо щоб дитиною з підозрюваним або підтвердженим діагнозом ЛГ у перші місяці життя займалась мультидисциплінарна команда, яка включає неонатологів, дитячих кардіологів і дитячих пульмонологів, які мають досвід лікування таких пацієнтів [8].

Систолічний тиск у легеневій артерії можливо визначити за допомогою швидкості регургітації на трикуспідальному клапані або швидкості шунтування крові через артеріальну протоку [20]. Вимірювання швидкості регургітації крові на трикуспідальному клапані (TRJV) є одним з найбільш вживаних методів оцінювання систолічного тиску у легеневій артерії. Пікова швидкість регургітації у легеневій артерії також дозволяє приблизно оцінити середній тиск у цій судині. Проте у багатьох немовлят трикуспідальна регургітація не є достатньою для точного доплерівського вимірювання її швидкості, і це не може бути надійним методом визначення тиску у правому шлуночку. Окрім цього, чинники, пов'язані з хронічним захворюванням легень, зокрема, розтягнення легень та зміна положення серця, можуть зменшувати точність вимірювання цього параметра [21].

У дослідженні, яке визначало наявність ранньої (на 7 добу життя) та пізньої (у 36 тиж ПМВ) ЛГ [11], автори оцінили можливість застосування різної кількості ехокардіографічних критеріїв для встановлення діагнозу ЛГ. Основними критеріями вважали: систолічний тиск у правому шлуночку (RVSP) більше 40 мм рт. ст., який визначали за формулою:  $TRJV2 \times 4$ ; RVSP/системний систолічний тиск більше 0,5; будь-який серцевий шунт із двобічним або право-лівим скидом або будь-який ступінь сплюснення міжшлуночкової перегородки. Також використовувались два варіанти альтернативних критеріїв: у першому не враховувалось легке сплюснення міжшлуночкової перегородки, у другому – будь-яке сплюснення міжшлуночкової перегородки. За умови застосування більшої кількості ознак, а саме будь-чого з основних критеріїв, частота встановлення ЛГ зростала. Зокре-

ма, сплюснення міжшлуночкової перегородки, а також розширення правого шлуночка, яке не було включено до критеріїв ЛГ, у віці 7 днів мали найвищу прогностичну цінність щодо розвитку БЛД та пізньої ЛГ у передчасно народжених дітей. Ці дані можуть свідчити за те, що підвищення тиску у легеневій артерії на 7 добу життя пов'язано з ризиком пізньої ЛГ. Також було встановлено, що використання швидкості трикуспідальної регургітації для адекватної оцінки систолічного тиску у правому шлуночку є обмеженим, оскільки трикуспідальна регургітація виявлялась тільки у 8,7 % ехокардіограм [11]. Немає однозначних рекомендацій і щодо застосування сплюснення міжшлуночкової перегородки як діагностичної ознаки ЛГ у клінічній практиці, оскільки його визначення є суб'єктивним та може істотно відрізнятись у різних дослідників.

ЕхоКГ є важливою не лише для встановлення діагнозу, але може допомогти в оцінці тяжкості ЛГ, є ефективним інструментом моніторингу ефективності лікування, а також виключення ціанотичних або критичних природжених вад серця [19,20].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) та комп'ютерна томографія (КТ) стали важливими неінвазивними візуальними методами діагностики патології легень і серцево-судинної системи у разі підозрюваної або підтвердженої ЛГ. За допомогою МРТ можна оцінити легеневий і системний кровоплин, перфузію у легенях, діаметр легеневої артерії й аорти, функцію обох шлуночків, а також особливості міокарда. КТ є важливим методом діагностики ураження паренхіми легень, вияв-

лення тромбоемболій та аномалії розвитку судин, з чим може бути пов'язаний розвиток ЛГ. Водночас, необхідно зважати на значні ризики застосування у пацієнтів з ЛГ седативних ліків і наркозу, оцінюючи потенційну користь отриманої під час обстеження інформації та її впливу на лікування конкретного пацієнта [8].

Катетеризація серця залишається золотим стандартом встановлення діагнозу та природи ЛГ [19]. Водночас, ця процедура лише зрідка є необхідною для встановлення діагнозу ЛГ у дітей з БЛД на ранніх стадіях захворювання. Катетеризація серця з гострим вазореактивним тестом рекомендована в педіатричній практиці перед призначенням легеневої судинорозширювальної терапії. Винятком є ситуації, в яких ризики, пов'язані з виконанням процедури, є більшими, ніж переваги [8]. Зокрема, ранній вік є одним з провідних чинників ризику виникнення ускладнень під час катетеризації серця [19]. Гемодинамічна нестабільність у передчасно народжених дітей або дані за наявність системної васкулопатії можуть бути протипоказаннями для такого втручання. Водночас, потребу катетеризації серця слід розглядати перед використанням другої ланки терапії ЛГ (призначення антагоністів рецепторів ендотеліну), якщо є негативна динаміка стану дитини, незважаючи на подвійну терапію або незадовільна відповідь на лікування у немовлят із скоригованим віком > 3 міс (рис. 1). Додатковими показаннями до цього втручання можуть бути підозра на наявність судинних аномалій, ознаки нетипової відповіді на терапію та затримка розвитку [8].

Таблиця 1

Діагностичні ехокардіографічні критерії ЛГ та її тяжкості [21]

Діагностичні ехокардіографічні критерії ЛГ та її тяжкості [21]	Ознаки
Відсутня	<ul style="list-style-type: none"> <li>Систолічний тиск у ПШ &lt; 1/3 системного тиску за градієнтом регургітації на тристулковому клапані</li> <li>Міжшлуночкова перегородка заокруглена і зміщена у ЛШ</li> <li>Відсутня гіпертрофія ПШ</li> <li>Нормальні розмір і функція ПШ</li> <li>Якщо є великий дефект міжшлуночкової перегородки або ВАП, то градієнти мають бути &lt;1/3 системного тиску у ПШ (тиск в аорті - градієнт = тиск в легеневій артерії)</li> </ul>
Легка	<ul style="list-style-type: none"> <li>Систолічний тиск у ПШ дорівнює 1/3-1/2 системного тиску</li> <li>Сплюснення міжшлуночкової перегородки під час систоли</li> <li>Легка гіпертрофія та дилатація ПШ</li> <li>Функція правого шлуночка може бути у межах норми</li> </ul>
Середньої тяжкості	<ul style="list-style-type: none"> <li>Систолічний тиск у ПШ дорівнює 1/3-1/2 системного тиску</li> <li>Сплюснена міжшлуночкова перегородка або її пізніе заднє систолічне зміщення</li> <li>Помірна гіпертрофія та дилатація ПШ</li> <li>Можливе зниження функції ПШ</li> </ul>
Тяжка	<ul style="list-style-type: none"> <li>Систолічний тиск у ПШ &gt; 2/3 системного тиску</li> <li>За наявності шунту скид є право-лівим</li> <li>Пансistolічне заднє зміщення перегородки</li> <li>Значна гіпертрофія та дилатація ПШ</li> <li>Функція ПШ знижена</li> <li>"Низькошвидкісне" шунтування крові через артеріальну протоку або дефект міжшлуночкової перегородки</li> </ul>

**Примітки.** Розширене праве передсердя, шунт справа наліво між передсерддями, задній вигин міжпередсердної перегородки, розширена нижня порожниста вена та розширений коронарний синус також свідчать за гіпертензію у правому передсерді та діастолічну дисфункцію ПШ. 1 – розмір, гіпертрофія та функція ПШ залежатимуть від тривалості ЛГ, і їх не слід застосовувати для визначення тиску у ПШ, а використовувати як додаткові дані.

Абревіатури. ЛГ – легенева гіпертензія; ПШ – правий шлуночок; ЛШ – лівий шлуночок; ВАП – відкрита артеріальна протока





ний зв'язок між рівнями натрійуретичного пептиду В-типу (BNP) і смертністю дітей з екстремально малою масою тіла при народженні, які мали ЛГ, пов'язану з БЛД [26]. Водночас, вміст NT-proBNP у крові новонароджених фізіологічно змінюється, залежить від постнатального та гестаційного віку, а тому визначення цього показника може мати обмежене значення у встановленні раннього діагнозу і визначенні тяжкості ЛГ [8].

### Лікування

Основні рекомендації щодо лікування ЛГ у дітей з БЛД такі:

1. Підтримувати предуктальну сатурацію у межах 91-95 %, застосовуючи кисневу терапію або дихальну підтримку [17].

2. Усі немовлята з підозрою на ЛГ або підтвердженою ЛГ повинні знаходитись під ретельним спостереженням, яке включає визначення пре- і постдуктальної сатурації, ехокардіографію (спочатку 1 раз на тиждень, потім 1-2 рази на місяць) та лабораторне обстеження (NT-proBNP) залежно від тяжкості захворювання [17].

3. Передбачити потребу лікувати стійку ЛГ у немовлят з БЛД, в яких забезпечено оптимальне лікування первинних захворювань дихальної та серцевої системи. Фармакологічну терапію слід розпочинати у пацієнтів з ознаками значного підвищення опору легневих судин і недостатністю правого шлуночка (помірна гіпертрофія або дисфункція), не пов'язаною з хворобою лівих відділів серця або стенозом легневих вен [21].

4. Застосування інгаляційного оксиду азоту показано за наявності гострого критичного стану. Після стабілізації стану пацієнта необхідно відлучати від цієї терапії, можливо, за допомогою внутрішньовенного введення силденафілу. Останнє втручання може бути також показаним тяжкохворим пацієнтам, особливо якщо відповідь на інгаляцію оксиду азоту була незадовільною [17,21].

5. Внутрішнє застосування силденафілу є показаним для лікування ЛГ у дітей з БЛД, особливо за відсутності інгаляційного оксиду азоту [17].

6. Може бути доцільним внутрішньовенне введення простагліцину або простагліцинів в окремий центральний катетер, а також інгаляційне застосування ілопростолу або епопростолу [17].

7. Вирішення щодо відбору пацієнтів, початку лікування та зміни специфічної терапії ЛГ здійснюють залежно від тяжкості захворювання, пере-

носимості препарату, а також його наявності і вартості після консультації зі спеціалістом з ЛГ [21].

8. У немовлят з тяжкою формою БЛД та ЛГ, або без цього ускладнення, важливим є обережне застосування рідини, а також можливе призначення діуретиків (гідрохлоротиазиду або спіронолактону), якщо переднавантаження на серце є достатнім [17].

Лише два препарати схвалено Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для лікування дітей з ЛГ. Це – силденафіл (якщо маса тіла дитини  $\geq 8$  кг, вік  $> 1$  року) та бозентан (вік  $> 1$  року). Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) для тривалого застосування у дітей з ЛГ старших 3 років схвалено бозентан. Проте, обидва препарати стандартно використовують для невідкладного і тривалого лікування немовлят з БЛД, ускладненої ЛГ [8]. Покращення гемодинаміки та зниження смертності немовлят з БЛД, ускладненої ЛГ, на фоні застосування силденафілу або бозентану продемонстровано у серії клінічних випадків [27]. Можливість й ефективність корекції ЛГ насамперед залежить від лікування основного захворювання, проте, доцільно також враховувати позитивний вплив на перебіг ЛГ у дітей з БЛД фармакологічних препаратів, спрямованих на патогенетичну терапію цього ускладнення.

Таким чином, розвиток ЛГ є одним з найтяжчих ускладнень БЛД, яке значно впливає на результати лікування. Важливими є своєчасна діагностика та лікування цієї патології, а також безперервний моніторинг стану дитини на фоні захворювання. Провідним методом діагностики ЛГ є ЕхоКГ, використання якого доцільно поєднувати з додатковим визначенням сироваткових біомаркерів, зокрема NT-proBNP, для кращої оцінки динаміки захворювання й ефективності лікування. Катетеризація серця є золотим стандартом діагностики ЛГ, але лише зрідка необхідна для встановлення діагнозу ЛГ у дітей з БЛД. Застосовувати цю процедуру рекомендують перед призначенням легеневої судинорозширювальної терапії. Оптимальні підходи до медикаментозного лікування ЛГ у немовлят з БЛД, а також його вплив на перебіг захворювання потребують додаткового вивчення. Препаратом вибору в наших умовах залишається силденафіл, призначення якого загалом рекомендують для початкового лікування ЛГ в педіатричній практиці.

### Література

- Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med.* 2018;16(1):36. doi:10.1186/s12967-018-1417-7
- Javaid A, Morris I. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Child Health.* 2018;28(1):22-7. doi: 10.1016/j.paed.2017.10.004
- Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(11):1721-31. doi: 10.1080/14767058.2019.1646240
- Chen Y, Zhang D, Li Y, Yan A, Wang X, Hu X, et al. Risk factors and outcomes of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Front Pediatr [Internet].* 2021[cited 2021 Sep 9];9:695610. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.695610/full> doi: 10.3389/fped.2021.695610
- Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* 1999;46(6):641-3. doi:10.1203/00006450-199912000-00007
- Paepe ME, Mao Q, Powell J, Rubin SE, DeKoninck P, Appel N, et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(2):204-11. doi: 10.1164/rccm.200506-927OC
- Balinotti JE, Chakr VC, Tiller C, Kimmel R, Coates C, Kisling J, et al. Growth of lung parenchyma in infants and toddlers with chronic lung disease of infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(10):1093-7. doi: 10.1164/rccm.200908-1190OC

8. Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2021;89(3):446-55. doi:10.1038/s41390-020-0993-4
9. Sun J, Weng B, Zhang X, Chu X, Cai C. Risk factors and clinical characteristics for bronchopulmonary dysplasia associated pulmonary hypertension in very-low-birth-weight infants. *BMC Cardiovasc Disord*[Internet]. 2021[cited 2021 Aug 14];21(1):514. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-021-02330-w> doi: 10.1186/s12872-021-02330-w
10. Vayaltrikkovil S, Vorhies E, Stritzke A, Bashir RA, Mohammad K, Kamaluddeen M, 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
11. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Miller JI, Kinsella JP, Baker CD, 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. doi: 10.1164/rccm.201409-1594OC
12. Mourani PM, Mandell EW, Meier M, Younoszai A, Brinton J, Wagner BD, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants is associated with late respiratory outcomes in childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(8):1020-7. doi: 10.1164/rccm.201803-0428OC
13. Altit G, Bhombal S, Feinstein J, Hopper RK, Tacy TA. Diminished right ventricular function at diagnosis of pulmonary hypertension is associated with mortality in bronchopulmonary dysplasia. *Pulm Circ*[Internet]. 2019[cited 2021 Sep 14];9(3):2045894019878598. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2045894019878598?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2045894019878598?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) doi: 10.1177/2045894019878598
14. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, 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. doi: 10.1542/peds.2007-0971
15. Choi EK, Shin SH, 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*[Internet]. 2019[cited 2021 Sep 25];19(1):26. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-019-1400-3> doi: 10.1186/s12887-019-1400-3
16. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2016;181:12-28. doi:10.1016/j.jpeds.2016.10.082
17. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(9):879-901. doi: 10.1016/j.healun.2019.06.022
18. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*[Internet]. 2019[cited 2021 Aug 23];53(1):1801913. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801913.long> doi: 10.1183/13993003.01913-2018
19. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*[Internet]. 2019[cited 2021 Aug 2];53(1):1801916. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1801916.long> doi: 10.1183/13993003.01916-2018
20. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol.* 2021;48(3):595-618. doi: 10.1016/j.clp.2021.05.009
21. Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, Hopper RK. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*[Internet]. 2017[cited 2021 Sep 15];188:24-34.e1. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(17\)30650-9/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(17)30650-9/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.029
22. Zhou L, Xiaowen X, Wang L, Chen X, Zhu J, Xia H. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide as a biomarker of bronchopulmonary dysplasia or death in preterm infants: a retrospective cohort analysis. *Front Pediatr.* 2019[cited 2021 Aug 14];7:166. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00166/full> doi: 10.3389/fped.2019.00166
23. Montgomery AM, Bazyz-Asaad A, Asnes JD, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Weismann CG. Biochemical screening for pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2016;109(3):190-4. doi: 10.1159/000442043
24. Ten Kate CA, Tibboel D, Kraemer D. B-type natriuretic peptide as a parameter for pulmonary hypertension in children. A systematic review. *Eur J Pediatr.* 2015;174(10):1267-75. doi: 10.1007/s00431-015-2619-0
25. Ploegstra MJ, Zijlstra WM, Douwes JM, Hillege HL, Berger RM. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;184:198-207. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.038
26. Cuna A, Kandasamy J, Sims B. B-type natriuretic peptide and mortality in extremely low birth weight infants with pulmonary hypertension: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr*[Internet]. 2014[cited 2021 Oct 6];14:68. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-14-68> doi: 10.1186/1471-2431-14-68
27. Kadmon G, Schiller O, Dagan T, Bruckheimer E, Birk E, Schonfeld T. Pulmonary hypertension specific treatment in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology.* 2017;52(2):77-83. doi: 10.1002/ppul.23508

**ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У МЛАДЕНЦЕВ  
С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ: ПРИЧИНЫ,  
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

*А.А. Меньшикова, Д.А. Добрянский*

**Львовский национальный медицинский  
университет имени Данила Галицкого,  
МЗ Украины (г. Львов, Украина)**

**Резюме.** Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является ведущей хронической патологией преждевременно рожденных детей, которая изменяет структуру легких и нарушает развитие легочных сосудов. Важнейшим сердечно-сосудистым осложнением БЛД является развитие легочной гипертензии, которое диагностируют у около 25% наиболее тяжело больных младенцев.

**PULMONARY HYPERTENSION IN INFANTS WITH  
BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: CAUSES,  
DIAGNOSIS, TREATMENT**

*A.O. Menshykova, D.O. Dobryansky*

**Danylo Halytsky Lviv National Medical University,  
Ministry of Health of Ukraine  
(Lviv, Ukraine)**

**Summary.** Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a leading chronic pathology of premature infants, which changes the structure of the lungs and disrupts the development of pulmonary vessels. The most important cardiovascular complication of BPD is the development of pulmonary hypertension, which is diagnosed in about 25 % of severely ill infants. Pulmonary hypertension associated

Легочная гипертензия, связанная с БЛД, возникает на фоне аномального строения и уменьшения количества легочных сосудов, что приводит к повышению их резистентности и развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. Возникновение этого осложнения ухудшает прогноз выживания у детей с БЛД, продлевает продолжительность пребывания в стационаре, отрицательно сказывается на долгосрочном соматическом и неврологическом развитии и увеличивает частоту повторных госпитализаций. Все это обосновывает необходимость своевременной диагностики и лечения легочной гипертензии у детей с БЛД. В этом обзоре представлены новые данные по определению, диагностике и лечению легочной гипертензии, связанной с БЛД.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия; бронхолегочная дисплазия; преждевременно рожденные младенцы.

**Контактна інформація:**

**Добрянський Дмитро Олександрович** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

**Researcher ID:** S-4134-2016

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

**Контактная информация:**

**Добрянский Дмитрий Александрович** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии №2 Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого МОЗ Украины (г. Львов, Украина).

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

**Researcher ID:** S-4134-2016

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

with BPD develops due to lung vascular abnormalities and remodeling of the pulmonary vasculature, both of which lead to an increase in vascular resistance and the development of right ventricular heart failure. The occurrence of this complication worsens the prognosis of survival in infants with BPD, prolongs the total duration of hospital stay, adversely affects long-term somatic and neurological development and increases the frequency of re-hospitalizations. All this justifies the need for timely diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in children with BPD. This review presents new data, for the definition, diagnosis, and treatment of pulmonary hypertension associated with BPD.

**Keywords:** Pulmonary Hypertension; Bronchopulmonary Dysplasia; Preterm Infants.

**Contact Information:**

**Dmytro Dobryanskyy** - MD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

**e-mail:** dmytro\_d@hotmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

**Researcher ID:** S-4134-2016

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>