

УДК: 616.24-008.331.1:616.233/24-007.1]-053.31/32
DOI: 10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.7ПРОБЛЕМИ ТА РЕЗЕРВИ ВЕДЕННЯ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮТ.М. Клименко¹, О.Ю. Карапетян¹,
М.І. Кононович²Харківська медична академія післядипломної освіти¹,
КНП «Міський перинатальний центр» Харків-
ської міської ради²
(м. Харків, Україна)

Резюме. Легенева гіпертензія (ЛГ) – синдром, який пов'язаний зі значною захворюваністю та смертністю пацієнтів. Відсутність достатньої кількості рандомізованих та контрольованих досліджень у дітей, особливо раннього віку, викликає значні складнощі щодо ведення ЛГ, оскільки більшість терапевтичних стратегій ґрунтуються на даних, отриманих з досліджень у дорослих пацієнтів та висновків експертного консенсусу.

Найпоширенішими причинами ЛГ новонароджених є дезадаптація змін постнатального кровообігу, наявність вади розвитку легеневих судин або затримка росту та розвитку новонародженого, а у передчасно народжених немовлят – недорозвинення та незрілість легеневих судин, важка бронхолегенева дисплазія. Легеневій гіпертензії у новонароджених сприяють хронічні захворювання матерів, вживання ними деяких медикаментів, патологію вагітності, пологів, наявність вроджених вад серця зі збагаченням малого кола кровообігу та легень, що супроводжується аномальною будовою судин та порушенням їх розвитку.

Прийнятий універсальний діагностичний алгоритм ЛГ в педіатричній практиці, до якого віднесені ехокардіографія, ЕКГ, рентгенографія, а для середньо-тяжких та тяжких випадків – генетичні та серологічні лабораторні тести, магнітно-резонансна томографія серця та легень, а також катетеризація серця з проведінням тесту з вазореактивності.

Лікування ЛГ у новонароджених передбачає мультидисциплінарний підхід, починаючи зі стратегії захисту легень у передчасно народжених дітей до використання судинорозширювальної терапії. До основних проблем щодо ведення новонароджених з ЛГ відносяться відсутність стандартизації параметрів ЕхоКГ для новонароджених, відсутність єдиного рішення про терміни та необхідність проведення скринінгу на ЛГ у популяції недоношених новонароджених, недостатність контрольованих досліджень та вироблення єдиної терапевтичної стратегії саме для популяції недоношених новонароджених з урахуванням супутньої патології та терміну гестації; а також відсутність чітких критеріїв включення до Національного реєстру пацієнтів з ЛГ.

Ключові слова: легенева гіпертензія; новонароджений; передчасно народжений; бронхолегенева дисплазія.

Легенева гіпертензія (ЛГ) – синдром, який пов'язаний зі значною захворюваністю та смертністю пацієнтів. Відсутність достатньої кількості рандомізованих та контрольованих досліджень у дітей, особливо раннього віку, викликає значні складнощі щодо ведення ЛГ, оскільки більшість терапевтичних стратегій ґрунтуються на даних, отриманих з досліджень у дорослих пацієнтів та висновків експертного консенсусу [1].

В педіатричній практиці історично ЛГ визначалася, як і у дорослих, тобто підвищення середнього тиску легеневої артерії (mPAP) ≥ 25 мм рт.ст. На Шостому світовому симпозиумі з легеневої гіпертензії (6th WSPH, Nice, France) було запропоновано змінити визначення для ЛГ у дорослих як mPAP > 20 мм рт.ст. та включити опір легеневих судин (PVR) ≥ 3 WU для ідентифікації прекапілярної ЛГ [1]. Тому згідно з визначенням оновленого у 2019 році експертного консенсусу Європейської педіатричної мережі легеневих судинних захворювань (EPPVDN), легенева гіпертензія – захворювання, що характеризується підвищенням середнього тиску у легеневій артерії (mPAP) більше 20 мм.рт.ст. у дітей, старших 2–3 місячного віку, виміряного на висоті, що дорівнює рівню моря. Навіть незначно підвищені значення mPAP (20–24 мм рт.ст., прогностичний поріг 17 мм рт.ст.) нещодавно виявились прогнозами поганої виживаності у дорослих з ЛГ [2].

Легенева гіпертензія сприяє захворюванос-

ті та смертності новонароджених не залежно від їх терміну гестації. У доношених новонароджених це персистуюча (стійка) легенева гіпертензія (ПЛГН) – складне порушення, яке характеризується наявністю підвищеного опору легеневих судин, пов'язаного зі збоєм фізіологічного постнатального зниження легеневого судинного опору, призводить до скиду деоксигенованої крові від легеневої артерії до системного кровообігу, що викликає виражену гіпоксемію та правошлуночкову недостатність [3]. Найпоширенішими причинами ПЛГН є дезадаптація змін постнатального кровообігу, наявність вади розвитку легеневих судин або затримка росту та розвитку новонародженого. У передчасно народжених немовлят механізми раннього виникнення ЛГ обумовлені недорозвиненням та незрілістю легеневих судин, а пізній початок ЛГ обумовлений дезадаптацією легеневого кровообігу, що спостерігається при важкій бронхолегеневій дисплазії (БЛД) [3].

Хоча точна захворюваність та поширеність ЛГ невідомі, європейські реєстри оцінили захворюваність в середньому 63,7 випадків на 1 млн дітей, включаючи перехідні випадки [2]. Однак у різних країнах прийняті різні критерії включення, тому результати підрахунку можуть не співпадати. Крім того, поширеність ЛГ залежить від етіології певного виду ЛГ, віку пацієнту, супутньої патології тощо. Із групи легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) ідіопатична спостерігається

частіше за інші – 39,2 % усіх випадків, спадкова ЛГ – у 3,9 % пацієнтів з ЛАГ із частотою мутацій більше ніж 50%, спорадичних випадків – 20 %, легенева гіпертензія, що асоційована із вродженими вадами серця (ВВС) – 11,3 % [4].

Поширеність ПЛГН за останні 10 років є стабільною і складає у середньому 1,9 на 1000 дітей народжених живими: 0,4–6,8 на 1000 живонароджених у США і 0,43–6 на 1000 у Великій Британії, причому рівень смертності коливається від 4% до 33% [5,6].

Легеневу гіпертензію у ранньому неонатальному періоді асоціюють з наступними етіологічними факторами. По-перше, материнські фактори. Повідомлялося, що підвищений ризик розвитку ЛГ мають немовлята, народжені матерями, які страждають на цукровий діабет, бронхіальну астму та ожиріння [7]. Розвитку ЛГ у новонароджених сприяють певні фармакологічні препарати. Вживання матер'ю селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну – флуоксетину у третьому триместрі вагітності підвищує вірогідність ПЛГН у 4–5 разів. Нестероїдні протизапальні препарати (зокрема саліцилати) індукують раннє закриття артеріальної протоки, що у свою чергу викликає ЛГ у новонародженого. Ехокардіографічні дослідження плода показали, що інгібітори циклооксигенази викликають звуження артеріальної протоки, особливо у матерів, які отримували антенатальні стероїди [8,9].

По-друге, патологія вагітності, пологів та вроджені вади розвитку новонародженого. Немовлята з ЛГ мають аномальну реактивність легеневої судин та / або їх розвиток. Інтранатальну асфіксію та синдром аспірації меконію пов'язують з підвищенням легеневої судинної реактивності. Хоріоамніоніт у вагітної, внутрішньоутробна інфекція, пневмонія або сепсис у новонародженого, особливо викликані стрептококом групи В, збільшують ризик виникнення легеневої гіпертензії через вивільнення вазоактивних речовин. Вроджені вади серця зі значним ліво-правим шунтуванням крові, а також коарктація аорти, обструктивна форма тотального аномального дренажу легеневої вен супроводжуються ЛГ за рахунок особливостей гемодинаміки, вроджені кардіоміопатії – через недостатність міокарда. Вроджена діафрагмальна грижа та альвеолярна дисплазія капілярів у немовлят супроводжується ЛГ у зв'язку з аномальною будовою судин та порушенням їх розвитку [10].

Летальність немовлят із ПЛГН становить приблизно 10 %, але більша серед новонароджених з вродженими вадами легень або діафрагмальною кілою. Приблизно чверть немовлят з ПЛГН, які вижили та виписані із відділень інтенсивної терапії, мають довгострокові наслідки у вигляді нервово-психічних, когнітивних та / або слухових порушень [10,11]. Таким чином, важливо забезпечити тривале мультидисциплінарне катамнестичне спостереження після виписки зі стаціонару за дітьми, які перенесли ПЛГН протягом, щонайменше 1-го року життя, а за необхідністю до трьох років.

Легеневій гіпертензії у новонароджених та дітей раннього віку притаманні наступні етіологічні фактори: вроджена вада серця (ВВС), хронічне

захворювання легень (ХЗЛ), наприклад бронхолегенева дисплазія (БЛД); генетична схильність, а також корелює із передчасним народженням [12]. Прогрес останніх десятиліть у наданні допомоги передчасно народженим дітям: застосування сурфактанту та антенатальних кортикостероїдів дозволив значно знизити захворюваність та смертність передчасно народжених дітей, але все ще залишаються такі проблеми як тривалі порушення функцій легень та порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень [13].

Аномальний розвиток легеневого кровообігу при БЛД характеризується зменшенням розгалуження судин, порушенням розподілу судин в межах легеневої інтерстицію та стійкими внутрішньолегеневими венозними анастомозами, що призводить до зниження щільності судин у всій легеневій мікрокапілярній мережі, до зменшення площі поперечного перерізу для легеневого кровотоку та збільшення легеневого судинного опору, що, в свою чергу, змінює вазореактивність легень і викликає ремоделювання судин [14]. Ця дисрегульована легенева судинна система має загалом меншу площу для обміну газами. У пацієнтів з БЛД, які мають баротравму дихальних шляхів і паренхіми та їх запалення, це призводить до гіпоксичного звуження судин та порушення легеневого кровотоку, особливо в умовах стресу. Хронічна гіпоксія також сприяє гіперплазії інтими та посиленню мускуляризації дрібних легневих артерій, а ендотеліальна травма індукує проліферацію клітин гладких м'язів дрібних легневих артерій, передчасне дозрівання незрілих мезенхімальних клітин у зрілі гладком'язові та активізує фібробласти у стінці судин. Таке ремоделювання легневих судин, поряд із неспроможністю судинної системи легень наздогнати нормальний зріст та розвиток сприяє захворюванню легневих судин [14].

Ретроспективні когортні дослідження більш ніж 200 дітей, які були народжені у гестаційному віці менш ніж 28 тижнів, продемонстрували, що важливими предикторами ЛГ, асоційованої з БЛД є затримка внутрішньоутробного розвитку, олігогідрамніон, передекламписія [15]. Постнатальні фактори, що сприяють розвитку ЛГ у передчасно народжених дітей включають у себе затримку постнатального зростання, інфекції, механічну вентиляцію легень та змінену гемодинаміку внаслідок відкритої артеріальної протоки. Також на тваринних моделях було показано, що активні форми кисню змінюють гемодинаміку, знижуючи нормальне розслаблення легеневої артерії та викликаючи ремоделювання судин [15].

Симптоми невисокого ступеню ЛГ зазвичай неспецифічні: ціаноз шкіри та слизових оболонок внаслідок нестійкої оксигенації організму дитини, диференційне насичення киснем або глибока гіпоксемія, незважаючи на дотацію кисню і \ або ШВЛ і діагноз довгий час може бути пропущений [1,4]. Висока ступінь ЛГ частіше асоціюється з ВВС з шунтуванням крові на рівні шлуночків, артеріальної протоки, рідше передсердь або їх поєднанням та при ПЛГН у доношених немовлят [16].

Оскільки етіологія ЛГ дуже різноманітна, для досягнення точного плану діагностики та ліку-

вання вирішальне значення має методичний та всебічний діагностичний підхід. В Україні діагностика ЛГ у дітей регламентується Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги №614 від 21.06.2016 р. «Легенева гіпертензія у дітей», де для кожного з рівнів надання допомоги визначений об'єм діагностичних втручань. Але цей протокол стосується лише пацієнтів з ЛГ, зумовленою наявністю ВВС, та пацієнтів з ідіопатичною ЛГ [17].

На VI Всесвітньому симпозиумі прийнятий універсальний діагностичний алгоритм ЛГ в педіатричній практиці, в якому першочергові кроки в діагностиці відведені ехокардіографії (ЕхоКГ), електрокардіографії (ЕКГ), рентгенографії. Для середньої тяжкості та тяжкої форми ЛГ рекомендовані лабораторні тести, в тому числі генетичні, серологічні маркери, магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця та легень, а також катетеризація серця з проведенням тесту з вазореактивності [1].

ЕхоКГ в педіатричній практиці, зокрема в неонатології, дає значну кількість діагностичної інформації щодо ЛГ. Можна оцінити систолічний та середній тиск у легеневої артерії, розмір та функції шлуночків серця, об'єм та напрямок шунтування крові через фетальні шунти, наявність ВВС тощо. Проте існує значна потреба в стандартизації параметрів: запропоновані декілька протоколів щодо ЕхоКГ для визначення ЛГ у дітей та новонароджених, кожен з яких має певні обмеження у застосуванні [3,18]. Однак, як доступний та неінвазивний метод дослідження, для діагностики ЛГ у новонароджених ЕхоКГ займає провідне місце у щоденній практиці неонатолога. З розвитком ЕхоКГ технологій не вщухають спори щодо ранньої діагностики ЛГ у передчасно народжених дітей на основі того, що, згідно з даними проведених клінічних досліджень, ранні ознаки ЛГ на 7–14 день життя передчасно народженої дитини мають кореляцію з діагнозом ЛГ на 36–40 тижні післяконцепційного віку [19,20].

Рентгенограма органів грудної клітки (аналогова або цифрова) завдяки природній контрастності структур, дає можливість оцінити загальні розміри серця та його окремих відділів, визначити кардіоторакальний індекс, правопередсердний коефіцієнт, стан судин малого кола кровообігу, легеневої паренхіми, виявити ознаки серцевої недостатності, легеневої гіпертензії. Нормальний легеневий малюнок утворений судинами, в основному артеріями, і схема аналізу рентгенограми включає оцінку стану центральних / проксимальних (ствол, права і ліва легеневі артерії (ЛА)) і периферичних гілок ЛА. У оцінці ступеню ЛГ в рентгенологічній практиці використовуються індекси Мура та Шведеля.

Індекс Мура – відношення (у %) ширини стовбура ЛА до половини внутрішнього діаметра грудної клітини, в нормі у новонароджених складає 30–35 % [21].

Індекс Шведеля – величина діаметра низхідної гілки правої легеневої артерії в її проксимальному відділі, котра вимірюється від зовнішньої стінки проміжного бронху до зовнішнього контуру легеневої артерії і в нормі у новонароджених складає

0,3–0,4 см [21].

Ступінь тяжкості ЛГ у новонароджених у залежності від величини індексів Мура і Шведеля розподілено наступним чином [21]:

- Легкий ступінь ЛГ: індекс Мура 36–40 %, індекс Шведеля 0,4–0,5 см;
- Середній ступінь ЛГ: індекс Мура 41–45 %, індекс Шведеля 0,5–0,6 см;
- Тяжкий ступінь ЛГ: індекс Мура 46 %, індекс Шведеля 0,7 см.

Однак, на теперішній час в літературі не має даних про рандомізовані дослідження щодо використання індексів Мура та Шведеля для оцінки ЛГ у педіатричній практиці.

До лабораторних тестів, які можуть бути рекомендовані у діагностиці ЛГ відносяться рівень сироваткового натрійуретичного пептиду типу В (BNP) та N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону (NT-proBNP). Рівень BNP підвищений у дітей та дорослих з ЛГ. У недоношених дітей підвищений рівень BNP пов'язаний із підвищеним ризиком смертності. Однак підвищений рівень BNP є відносно неспецифічним і може мати найбільшу корисність як додатковий лабораторний параметр, який слід вимірювати в динаміці [22].

МРТ серця являє собою ще одну перспективну неінвазивну методику для діагностики ЛГ, однак це тестування є дорогим, трудомістким, і часто потребує седації дитини, що не без ризику. Знову ж таки, в цій дуже вразливій популяції видається найбільш доцільним продовжувати зосереджувати зусилля на вдосконаленні та стандартизації неінвазивних методів оцінки легеневої гіпертензії [15].

Катетеризація серця вважається золотим стандартом для діагностики ЛГ, т.к. цей метод є найточнішим. Але у популяції недоношених дітей з невеликим легеневим резервом ризику катетеризації серця часто змушують клініцистів покладатися на неінвазивні методи, перш за все трансторакальну ехокардіографію [23]. Але катетеризація серця виконується обов'язково як етап підготовки дітей до хірургічної корекції ВВС, які асоційовані з ЛГ.

Лікування ЛГ у передчасно народжених дітей передбачає мультидисциплінарний підхід. Йому передують профілактика РДС синдрому із застосуванням антенатальних кортикостероїдів, а також заходи стратегії щодо захисту легень.

Застосування антенатальних кортикостероїдів – одне з найбільш вивчених втручань для передчасно народжених немовлят, яке сприяє дозріванню легень плоду шляхом регуляції експресії сурфактанту в альвеолоцитах, тим самим покращуючи комплаєнс легень після передчасних пологів [28].

Екзогенне введення сурфактанту є основою раннього респіраторного менеджменту у передчасно народжених дітей. Сурфактант знижує поверхневий натяг альвеол і покращує комплаєнс легень, зменшуючи потребу в тривалій механічній вентиляції. У 2/3 передчасно народжених дітей з терміном гестації менше 33 тижнів розвивається РДС, і їм потрібна терапія сурфактантом. Традиційне введення сурфактанту передбачає ендотрахеальну інтубацію і ШВЛ, що пов'язано з ризиком баро- і волюмотравми. У цих новонароджених, як правило, відбувається активація комплексного запального каскаду, що підвищує ризик розвитку

БЛД, та як наслідок, можливе формування ЛГ. Для мінімізування механічного пошкодження легень були розроблені альтернативні стратегії введення сурфактанту. Все більше досліджень присвячується вивченню менш інвазивного методу введення сурфактанту – Less Invasive Surfactant Administration – LISA. За даними рандомізованих досліджень цей метод зменшує необхідність в ШВЛ протягом перших 72 годин і взагалі потребу в інтубації, а також тривалість респіраторної підтримки та додаткової оксигенотерапії [29].

Стратегія захисту легень – це післянатальні заходи, які застосовуються у пологовій залі (операційній) та відділеннях (палатах) інтенсивної терапії для передчасно народжених немовлят з РДС і містять застосування СРАР з пологової зали, раннє використання екзогенного сурфактанту та кофеїну цитрату, максимальне використання неінвазивних респіраторних технологій та оптимізація засобів інтенсивної терапії, інфекційний контроль, уникання гіпероксії та додаткове харчування [26]. Мета застосування стратегії захисту легень – обмеження подальшого травмування легень, зниження ризику розвитку БЛД та сприяння подальшому розвитку та росту легень для нормального розвитку легеневої судини.

Захисний вплив кофеїну цитрату на легені можна пояснити його протизапальними, антиоксидантними і антиапоптичними властивостями. Він поліпшує легенево механіку, збільшує еластичність легень і зменшує загальний опір в дихальних шляхах, покращує показник ефективності вентиляції та підвищує роботу дихальних м'язів. Причому слід надавати перевагу ранньому призначенню кофеїну цитрату (в перші 3 доби після народження) через значно меншу частоту розвитку БЛД, тривалість ШВЛ, потребу в лікуванні ВАП, ВШК важкого ступеня. [1;4;8].

Адекватна харчова підтримка та спостереження за набором ваги є життєвою необхідністю для всіх аспектів догляду за новонародженими. Недостатнє споживання калорій і у перші 14 днів життя має тісні кореляційні зв'язки з розвитком БЛД. Вітамін А був визначений як ключовий фактор дозрівання легень, і його дефіцит може сприяти порушенню відновлення легень, збільшенню втрати війок, зменшенню кількості альвеол та підвищенню сприйнятливості до інфекції [27,28].

Застосування специфічних легеневої судинорозширювальних засобів стає все більш поширеним явищем у популяції новонароджених, але даних про ефективність та безпеку цих препаратів у довгостроковій перспективі відомо дуже мало. Специфічні судинорозширювальні препарати з'явилися для лікування ЛГ у дорослих і протягом останніх 20 років пристосовуються до застосування в педіатричній практиці [4]. До них належать лікарські засоби наступних класів: простацикліни та їх похідні; модулятори шляху оксиду азоту; інгібітори вазоконстрикції, пов'язаної з ендотеліном, інгібітори фосфодіестерази. Медикаменти, специфічні для лікування ЛГ, все частіше

застосовуються в популяції недоношених новонароджених, але загалом не існує єдиної думки експертів щодо їх найкращої практики застосування.

У періоді новонародженості використання судинорозширювальної терапії крім інгалаційного оксиду азоту (iNO) переважно включає силденафіл. Однак застосування судинорозширювальної терапії є вторинним після стратегії захисту легень, яка обмежує подальше травмування легень, знижує ризик розвитку БЛД та сприяє подальшій альвеоляризації та розвитку легеневої судини, що є профілактикою розвитку легеневої гіпертензії на тлі БЛД у недоношених дітей [29].

З наявних ліків силденафіл має найбільшу кількість доказів щодо його використання, але більшість цих даних є ретроспективними оглядами випадків. Силденафіл – інгібітор фосфодіестерази-5, який запобігає руйнуванню циклічного ГМФ у гладкій мускулатурі легень, і, таким чином, сприяє розслабленню легеневої судини. Силденафіл застосовується перорально (в Україні силденафіл для парентерального застосування не зареєстрований), доза підбирається індивідуально під контролем ЕхоКГ. Тривалість лікування залежить від динаміки зниження проявів ЛГ (за даними літератури – при ЛГ, асоційованої з БЛД – середній термін лікування 50 днів), зниження дози препарату відбувається поступово. Також в даний час немає чітких доказів того, що силденафіл безпосередньо підсилює ріст легень та / або ріст судин та зменшує смертність передчасно народжених немовлят з ЛГ, асоційованою з тяжкою БЛД [29].

Для немовлят з ЛГ асоційованою БЛД, для яких за тяжкістю захворювання монотерапія силденафілом недостатньо, дані в літературі про використання судинорозширювальних препаратів інших груп вкрай обмежені.

Підсумовуючи все вищезазначене, можна виділити основні проблеми щодо ведення новонароджених з ЛГ:

1. Симптоми захворювання неспецифічні, що сприяє пізньої діагностики та, відповідно, до пізнього призначення лікування;
2. Відсутність єдиного рішення про терміни та необхідність проведення скринінгу на ЛГ у популяції недоношених новонароджених;
3. Відсутність стандартизації параметрів ЕхоКГ для новонароджених і перш за все передчасно народжених; потенційні ризики саме для цієї групи пацієнтів інших методів дослідження;
4. Недостатність контрольованих досліджень та вироблення єдиної терапевтичної стратегії саме для популяції недоношених новонароджених з урахуванням супутньої патології та терміну гестації;
5. Немає чітких критеріїв включення до Національного реєстру пацієнтів з ЛГ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Відсутні.

Література

- 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.* 2019; 53: 1801916; <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>
- 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 AEPIC, ESPR and ISHLT. *J. Heart Lung Transplant.* 2019; Sep 01;38(9):879-01. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>.
- Boode WP, Singh Y, Molnar Z, Schubert U, Savoia M, Sehgal A, et al. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res.* 2018; 84:68–77. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0082-0>
- Klymenko TM, Karapetyan OY. Leheneva hipertenzia u novonarodzhnykh. [Pulmonary hypertension in newborns.] / Navchalnyi posibnyk. Kharkiv: KMAPE. – 2018. – 102 p. [in Ukrainian]
- Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015; Aug;20(4):262–71. doi: 10.1016/j.siny.2015.03.001
- Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *NeoReviews.* 2015 Dec;16(12):680–95. DOI: 10.1542/neo.16-12-e680
- Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2007 Aug;120(2):272–82. DOI: 10.1542/peds.2006-3037
- Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2013;131:79–87. doi: 10.1542/peds.2012-0496.
- Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2013 May-Jun;89(3):226–42. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.009.
- Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet.* 2012 Feb 11; 379(9815):537–46. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61621-8.
- Boyle EM, Cusack J, editors. *Emerging Topics and Controversies in Neonatology. eBook. Part II. The Term Infant: Evidence-Based Approach to Management.* Kairamkonda V, Mittal S. Evidence Based Approach to the Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Springer, 2019. P. 119–140. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-28829-7> Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-030-28829-7>
- Naumbung E, Söderström L. Increased risk of pulmonary hypertension following premature birth. *BMC Pediatrics.* 2019;19:288–94. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1665-6>
- Chris LA, Sucre JM, Frank DB. Lung disease and pulmonary hypertension in the premature infant. *Progress in Pediatric Cardiology.* 2019;54:e101135. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2019.101135>
- Sahni M, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. *Pediatr Med.* 2019 Mar;2:4–14. <http://dx.doi.org/10.21037/pm.2019.02.01>
- O'Connor MG, Cornfield DN, Austin ED. Pulmonary hypertension in the premature infant: a challenging comorbidity in a vulnerable. *Curr Opin Pediatr.* 2016 June; 28(3):324–30.
- Farrow KN, Steinhorn RH. Pulmonary Hypertension in Premature Infants Sharpening the Tools of Detection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jan;191(1):12–4. doi: 10.1164/rccm.201411-2112ED
- Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Leheneva hipertenzia u ditei. [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Pulmonary hypertension in children.] Nakaz MOZ vid 21.06.2016 № 614. Dostupno: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ26125> [in Ukrainian]
- 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 May;32(5):819–33. DOI: 10.1111/echo.12738
- 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 Jan;191(1):87–95. DOI: 10.1164/rccm.201409-1594OC
- Mirza H, Ziegler J, Ford S, Padbury J, Tucker R, Laptook A. Pulmonary hypertension in preterm infants: prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2014 Nov;165(5):909–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.040>
- Kramnyi I.O., Spuziak M.I., Shapovalova V.V., Voronzhev I.O., vynakhidnyky; Kharkivska akademiiya pisladyplomnoi osvity, patentovlasnyk. Sposib diahnostryky stupenia tiazhkosti lehenevoi hipertenzii u novonarodzhnykh z hipoksychno-travmatychnymy urazhenniamy TsNS. [Method for diagnosing severity of pulmonary hypertension in neonates with hypoxic-traumatic CNS lesions.] Patent na korysnu model № 13141 Ukraine. 2006 Ber 3. [in Ukrainian]
- Dasgupta S, Aly AM, Malloy MH, Okorodudu AO, Jain SK. NT-pro-BNP as a surrogate biomarker for early screening of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2018 Sep;38(9):1252–7. doi: 10.1038/s41372-018-0164-1.
- Krishnan US, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, Hopper RH, et al. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* 2017 Sep;188:23–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.029>
- Olaloko O, Mohammed R, Ojha U. Evaluating the use of corticosteroids in preventing and treating bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Int J Gen Med.* 2018 Jul; 11(3): 265–74. doi: 10.2147/IJGM.S158184
- Banerjee, S., Fernandez, R., Fox GF, Goss KCW, Mactier H, Reynolds P, et al. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome in preterm infants: United Kingdom national consensus. *Pediatr Res.* 2019;86:12–4. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0344-5>
- Ozer EA. Lung-protective ventilation in neonatal intensive care unit. *J Clin Neonatol.* 2020;9(1):1-7. Doi: 10.4103/jcn.JCN_96_19
- Gianni ML, Roggero P, Colnaghi MR, Piemontese P, Amato O, Orsi A, et al. The role of nutrition in promoting growth in pre-term infants with bronchopulmonary dysplasia: a prospective non-randomised interventional cohort study. *BMC Pediatr.* 2014;14:235–40. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-235>
- Araki S, Kato S, Namba F, Ota E. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13(11): e0207730. doi:10.1371/journal.pone.0207730
- Van der Graaf M, Rojer LA, Helbing WA, Reiss IK, Etnel JR, Bartelds B. Sildenafil for bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis. *Pulm Circ.* 2019 Jul-Sep; 9(3): 2045894019837875. doi: 10.1177/2045894019837875

**ПРОБЛЕМЫ И РЕЗЕРВЫ ВЕДЕНИЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЛЕГОЧНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Т.М. Клименко¹, О.Ю. Карапетян¹, М.И. Кононович²

Харьковская медицинская академия
последипломного образования ¹,
КНП «Городской перинатальный центр»
Харьковского городского совета ²
(г. Харьков, Украина)

Резюме

Легочная гипертензия (ЛГ) - синдром, связанный со значительной заболеваемостью и смертностью пациентов. Отсутствие достаточного количества рандомизированных и контролируемых исследований у детей, особенно раннего возраста, вызывает значительные сложности по ведению ЛГ, поскольку большинство терапевтических стратегий основываются на данных, полученных из исследований у взрослых пациентов и выводов экспертного консенсуса.

Самыми распространенными причинами ЛГ новорожденных является дезадаптация изменений постнатального кровообращения, наличие порока развития легочных сосудов или задержка роста и развития новорожденного, а у преждевременно рожденных младенцев - недоразвитие и незрелость легочных сосудов, тяжелая бронхолегочная дисплазия. ЛГ у новорожденных способствуют хронические заболевания матерей, употребление ими некоторых медикаментов, патология беременности, родов, наличие врожденных пороков сердца с обогащением малого круга кровообращения и легких, сопровождающихся аномальным строением сосудов и нарушением их развития.

Принят универсальный диагностический алгоритм ЛГ в педиатрической практике, к которому отнесены эхокардиография, ЭКГ, рентгенография, а для среднетяжелых и тяжелых случаев - генетические и серологические лабораторные тесты, магнитно-резонансная томография сердца и легких, а также катетеризация сердца с проведением теста вазореактивности.

Лечение ЛГ у новорожденных предусматривает мультидисциплинарный подход, начиная со стратегии защиты легких у преждевременно рожденных детей до использования сосудорасширяющей терапии. К основным проблемам по ведению новорожденных с ЛГ относятся отсутствие стандартизации параметров ЭхоКГ для новорожденных, отсутствие единого решения о сроках и необходимости проведения скрининга на ЛГ в популяции недоношенных новорожденных, недостаточность контролируемых исследований и выработки единой терапевтической стратегии именно для популяции недоношенных новорожденных с учетом сопутствующей патологии и срока гестации; а также отсутствие четких критериев включения в Национальный реестр пациентов с ЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия; новорожденный; преждевременно рожденный; бронхолегочная дисплазия.

Контактна інформація:

Клименко Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувача кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти (м. Харків, Україна)

Контактна адреса: вул. Амосова, 58,

ХМАПО, г. Харків, 61176, Україна

Контактний телефон: +380675703525

E-mail: klimenko57.t@gmail.com;

klimenko.t@inbox.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6936-8557>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-3698-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701325386>

Контактная информация:

Клименко Татьяна Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования (г. Харьков, Украина)

Контактный адрес: ул. Амосова, 58, ХМА-

ПО, г. Харьков, 61176, Украина

Контактный телефон: +380675703525

E-mail: klimenko57.t@gmail.com;

klimenko.t@inbox.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6936-8557>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-3698-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701325386>

**PROBLEMS AND MANAGEMENT RESERVES
OF NEWBORNS WITH PULMONARY
HYPERTENSION**

T.M. Klymenko¹, O.Y. Karapetyan¹, M.I. Kononovych²

Kharkiv Medical Academy
of Postgraduate Education¹,
ME "City perinatal center"²
(Kharkiv, Ukraine)

Summary

Pulmonary hypertension (PH) is a syndrome connected with significant morbidity and mortality of patients. The lack of sufficient randomized and controlled studies in children, especially infants, makes PH management challenging, as most therapeutic strategies are based on extrapolation from adult studies and the expert consensus.

The most common causes of PH in newborns are maladaptation of postnatal circulation, the presence of pulmonary vascular malformations or intrauterine growth retardation, and in premature infants they are underdevelopment and immaturity of pulmonary vessels, severe bronchopulmonary dysplasia. Pulmonary hypertension in newborns is promoted by chronic maternal diseases, using certain medications, pathology of pregnancy and childbirth, the presence of congenital heart defects with enrichment of the small circulation and lungs, accompanied by abnormal vascular structure and developmental disorders.

There is a universal diagnostic algorithm of PH in pediatric practice which includes echocardiography, ECG, radiography, and for moderate and severe cases - genetic and serological laboratory tests, magnetic resonance imaging of the heart and lungs, as well as cardiac catheterization with a vasoreactivity test.

Treatment of PH in newborns involves a multidisciplinary approach, ranging from a lung protection strategy in preterm infants to the use of vasodilation therapy. The main problems in the management of newborns with PH are the lack of standardization of echocardiographic parameters for newborns, the lack of a single decision on timing and the need for PH screening in the population of premature infants, lack of controlled studies and development of a single therapeutic strategy for premature infants and patients of gestational age; and the lack of clear criteria for inclusion in the National Register of PH patients.

Key words: Pulmonary Hypertension; Newborn; Premature Newborn; Bronchopulmonary Dysplasia.

Contact Information:

Klymenko Tetiana – MD, Professor, Head of Neonatology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkov, Ukraine)

Contact address: Amosov str. 58, KMAPE, 61176, Kharkov, Ukraine

Contact Phone: +380675703525

E-mail: klimenko57.t@gmail.com;

klimenko.t@inbox.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6936-8557>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-3698-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701325386>