

УДК 616.12-008.331.1-073.7+616.24-007.17-08-053.2+537.871.7+535.338.334

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ И ДИАГНОСТИКИ БЛД-АССОЦИИРОВАННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

© А.Ю. Соломаха, Д.О. Иванов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация:

Анна Юрьевна Соломаха — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: anka.solomaha@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4461-4322

Поступила: 20.04.2021

Одобрена: 27.05.2021

Принята к печати: 23.06.2021

Резюме: В обзоре литературы обобщены современные представления об особенностях этиологии и диагностики БЛД-ассоциированной легочной гипертензии (ЛГ) у недоношенных детей. Актуальность темы обусловлена тем, что легочная гипертензия представляет одно из самых частых, тяжелых и трудно диагностируемых осложнений бронхолегочной дисплазии (БЛД) и в настоящее время является самым частым хроническим заболеванием легких у детей раннего возраста. В Российских клинических рекомендациях, посвященных теме ЛГ (2017), легочная гипертензия, ассоциированная с БЛД, практически не обсуждается. Рассматриваются также современная классификация данной патологии, предложенная Всемирной организацией здравоохранения, факторы риска и группы риска развития заболевания. Большое внимание уделено рассмотрению вопросов лабораторной и инструментальной диагностики и мониторинга легочной гипертензии. Отражены «плюсы» и «минусы» каждого отдельного метода.

Ключевые слова: легочная гипертензия; бронхолегочная дисплазия; недоношенный ребенок.

FEATURES OF ETIOLOGY AND DIAGNOSIS OF BLD-ASSOCIATED PULMONARY HYPERTENSION IN PREMATURE CHILDREN

© A.Yu. Solomakha, D.O. Ivanov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information:

Anna Yu. Solomakha — MD; Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare.
E-mail: anka.solomaha@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4461-4322

Received: 20.04.2021

Revised: 27.05.2021

Accepted: 23.06.2021

Summary: The literature review summarizes current ideas about the features of etiology and diagnosis of BPD-associated pulmonary hypertension (PH) in preterm infants. The relevance of the topic is due to the fact that pulmonary hypertension is one of the most frequent, severe and difficult to diagnose complications of bronchopulmonary dysplasia (BPD), and is currently the most frequent chronic lung disease in young children. In the Russian clinical recommendations on the topic of PH (2017), pulmonary hypertension associated with BPD is practically not discussed. The current classification of this pathology proposed by the World Health Organization and risk factors and risk groups for the development of the disease are also considered. Great attention is paid to the consideration of laboratory and instrumental diagnostics and monitoring of pulmonary hypertension. The «pros» and «cons» of each individual method are reflected.

Key words: pulmonary hypertension; bronchopulmonary dysplasia; premature infants.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) остается самой распространенной хронической респираторной патологией у детей, родившихся недоношенными.

Одним из грозных и трудно диагностируемых осложнений данного заболевания является легочная гипертензия (ЛГ). В соответствии с современной отечественной и зарубежной классификацией под легочной гипертензией у детей понимают повышение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., определяемого в покое методом

катетеризации сердца у доношенных детей 3 месяцев и старше [1]. В настоящее время отсутствуют критерии диагностики легочной гипертензии для детей, родившихся недоношенными.

Всемирная организация здравоохранения классифицирует легочную гипертензию на 5 подтипов в соответствии с патологическими и клиническими особенностями и стратегиями лечения [2]. Однако данная классификация основана на определении легочной гипертензии у взрослых и не учитывает особенности и гетерогенность данного заболевания у новорожденных и детей старшего возраста, а также многофакторный механизм, способствующий развитию данного заболевания.

В неонатальном периоде необходимо разделять два типа легочной гипертензии, а именно персистирующую легочную гипертензию новорожденного (ПЛГН) и БЛД-ассоциированную легочную гипертензию. Сразу после рождения происходит гемодинамическая перестройка в результате быстрого повышения парциального давления кислорода в легочном и системном кровотоке после первых вдохов ребенка. При повышении парциального давления и насыщении кислородом гипоксическая вазоконстрикция, характеризующая легочное сосудистое русло плода, начинает уменьшаться, легочный кровоток увеличивается, а поток через артериальный проток и овальное отверстие снижается. Артериальный проток и овальное отверстие в течение первых часов или суток перестают функционировать, начинается гемодинамика в малом круге кровообращения. Отсутствие снижения легочного сосудистого сопротивления сразу после родов приводит к продолжению шунтирования крови справа налево через артериальный проток и овальное отверстие и сохранению высокого сопротивления и давления в системе легочной циркуляции, что приводит к состоянию, называемому ПЛГН [3]. ПЛГН встречается примерно у 1–2 на 1000 живорожденных младенцев, в основном у недоношенных [4]. ПЛГН связана с высоким риском неблагоприятного исхода: 5-летняя выживаемость составляет примерно 90%, неврологические нарушения диагностируются у 15–25% пациентов [4].

Многие факторы риска для развития легочной гипертензии совпадают с факторами риска бронхолегочной дисплазии [5]. Многовариантный анализ не выявил каких-либо факторов риска, которые являются уникальными для легочной гипертензии. Фактически факторы, способствующие развитию легочной гипертензии, плохо изучены, и до сих пор ведутся споры относительно данной проблемы. В ряде исследований делается вывод о том, что серьезность БЛД не всегда связана с более высокой частотой развития легочной гипертензии [5], тогда как в других публикациях сообщается, что тяжелые

формы БЛД с большей вероятностью способствуют развитию легочной гипертензии [6]. Таким образом, связь между степенью тяжести БЛД и развитием легочной гипертензии требует дальнейших исследований.

К группе риска развития легочной гипертензии при БЛД относятся: 1) недоношенные дети с ПЛГН, которым необходима искусственная вентиляция легких на 7-й день жизни и в последующем, а также дополнительная кислородотерапия, в особенности с фракционным содержанием кислорода в дыхательной смеси более 30%; 2) новорожденные, у матерей которых во время беременности наблюдались эклампсия, маловодие, задержка внутриутробного развития плода (гипотрофический вариант), являющиеся факторами риска формирования тяжелой легочной гипертензии и неблагоприятного исхода; 3) дети с гестационным возрастом при рождении менее 26 недель (группа риска развития поздней легочной гипертензии); 4) среднетяжелая и тяжелая БЛД (искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в 36 недель постменструального возраста и старше, зависимость от кислорода, в том числе необходимость проведения дополнительной кислородотерапии на дому); 5) пневмония и сепсис, развившиеся вследствие применения ИВЛ или инвазивных вмешательств; 6) сохранение и/или усиление потребности в дополнительном кислороде с высоким FiO_2 в результате рецидивирующей гипоксемии; 7) отсутствие прибавок массы тела и остановка в росте, тяжелая белково-энергетическая недостаточность; 8) стойкое повышение парциального давления углекислого газа ($PaCO_2$) вследствие БЛД или проблем с контролем вентиляционной функции [7].

Формирование легочной гипертензии связано с нарушением роста и ремоделированием легочных сосудов и поддерживается наличием постоянных или интермиттирующих (периодических) эпизодов гипоксии/гиперкапнии и вазоконстрикции, характерных для детей с БЛД [8, 9]. Хотя кратковременные десатурации, связанные с апноэ, распространены у детей грудного возраста, до сих пор неизвестно, оказывают ли они неблагоприятное воздействие на течение БЛД и легочной гипертензии. Исследования недоношенных детей, находящихся в палатах интенсивной терапии, показали, что гипоксемические события или сатурация кислорода $<89\%$ способствуют повышению смертности среди этой группы пациентов [10].

Трудность поддержания оксигенации у большинства недоношенных детей, родившихся на сроке гестации 23–27 недель, обусловлена незрелостью развития легких и контроля дыхания. Созревание легких происходит в пять этапов [11]: эмбриональный (затрагивающий период 4–7 недель

гестации), псевдограндулярный (7–17 недель гестации), канальцевый (17–26 недель гестации), саккулярный (27–36 недель гестации) и альвеолярный (затрагивающий временной интервал от 36 недель гестации до 2 лет). На поздней канальцевой стадии, происходящей в период от 22 до 26 недель гестации, терминальные бронхиолы становятся больше, образуются альвеолярные протоки. В течение этого периода клеточная дифференцировка приводит к образованию пневмоцитов 2-го порядка, продуцирующих сурфактант, и одновременно с этим происходит развитие подэпителиальной капиллярной сети, выстилающей ацинусы. Благодаря этому уже к концу данной фазы (26–27 недель гестации) становится возможным осуществление газообмена. Дети, родившиеся ранее 26 недель гестации, в наибольшей степени подвержены риску развития хронической бронхолегочной патологии и летального исхода.

Во время саккулярной стадии развития легких образуется еще больше терминальных мешочков и альвеолярных протоков. Одновременно толщина эпителиальной мембраны уменьшается, происходит выпячивание капиллярных трубок и начинает усиливаться продукция сурфактанта пневмоцитами 2-го порядка. Однако образование альвеол начинается около 36 недель гестации и продолжается после рождения ребенка до 4 лет [11].

Клиническая диагностика легочной гипертензии у детей с БЛД затруднена в связи с тем, что проявления легочной гипертензии трудно дифференцировать от проявлений хронического респираторного заболевания (тахипноэ, одышка, свистящие хрипы, увеличение потребности в кислороде). К аускультативным признакам данной патологии относят акцент II тона над легочной артерией. При тяжелой легочной гипертензии отмечают снижение насыщения крови кислородом, приступы рецидивирующего цианоза, нарушение прибавок массы тела, задержку роста, высокий уровень PaCO_2 [12].

Диагностика и мониторинг легочной гипертензии имеют большое значение при ведении пациентов с БЛД, поскольку позволяют контролировать течение заболевания и избежать развития осложнений. У недоношенных детей возможна диагностика ранней или поздней легочной гипертензии в зависимости от сроков возникновения патологии (не позднее 14 или более 28 суток жизни соответственно). В 2015 году Американской кардиологической ассоциацией (The American Heart Association, АНА) и Американским торакальным обществом (American Thoracic Society, АТС) были опубликованы рекомендации по диагностике и терапевтической тактике легочной гипертензии у детей старше трех месяцев жизни [13]. В 2017 году группой экспертов Общества педиатрической легочной

гипертензии (The Pediatric Pulmonary Hypertension Network, PPHNet) были опубликованы подробные рекомендации по скринингу, оценке и лечению БЛД-ассоциированной легочной гипертензии [14].

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) признано основным неинвазивным методом ранней диагностики и динамического контроля эффективности терапии легочной гипертензии, даже при условии наличия диагностированного минимального поражения паренхиматозной ткани легкого [14]. На тонус легочных сосудов влияют такие факторы, как боль, седация, аналгезия, ИВЛ, ацидоз или алкалоз, гипоксия или гипероксия, некоторые лекарственные препараты, что необходимо учитывать при проведении ЭхоКГ у новорожденных и детей грудного возраста [15]. Помимо отсутствия инвазивного вмешательства, что предотвращает риски инфицирования, данный метод является доступным и портативным.

При проведении ЭхоКГ следует оценить форму, линейные размеры, объем, толщину миокарда правого желудочка, размеры правого предсердия; определить давление в легочной артерии с учетом давления в правом предсердии и градиента давления в выводном тракте правого желудочка; оценить систолическую функцию правого желудочка — фракцию выброса правого желудочка, фракцию изменения площади правого желудочка, систолическую экскурсию фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE); оценить диастолическую функцию правого желудочка; определить вероятную этиологию ЛГ (врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, кардиты и т.д.). Дополнительными показателями, свидетельствующими о наличии ЛГ, являются увеличение размеров и формы правого предсердия, увеличение объема, размеров, толщины миокарда правого желудочка, изменение формы правого и левого желудочков с отклонением межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка и формирование его D-формы, расширение ствола легочной артерии и ее ветвей, изменение паттерна кровотока в легочной артерии, укорочение времени изгнания правого желудочка. С помощью ЭхоКГ можно выявить прямые и косвенные признаки легочной гипертензии [16]. К прямым признакам относится повышение давления в легочной артерии. Расчетное значение среднего давления в легочной артерии, полученное с учетом значения скорости регургитационного потока на трехстворчатом клапане (TRJV), измеренного при ЭхоКГ, стало одним из наиболее широко используемых клинических параметров для оценки легочной гипертензии. Однако необходимо помнить, что доплер-ЭхоКГ не измеряет давление в легочной артерии, а позволяет дать лишь приблизительную оценку данному параметру

на основе уравнения Бернулли и скорости трикуспидальной регургитации струи, что основано на множественных теоретических выводах. При отсутствии стеноза клапана легочной артерии, обструкции выводного отдела правого желудочка систолическое давление в легочной артерии рассчитывается на основании пиковой скорости трикуспидальной регургитации (TRJV) и давления в правом предсердии (ДПП) по формуле: $СДЛА = 4 \times TRJV^2 + ДПП$. Легочная гипертензия диагностируется при следующих показателях ЭхоКГ: $СДЛА \geq 25$ мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии < 15 мм рт. ст., индекс легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед Вуда/м².

Скорость струи трикуспидальной регургитации является наиболее часто используемым измерением для оценки выраженности легочной гипертензии, однако у многих детей не обнаруживается трикуспидальная регургитирующая струя. Наличие гиперинfiltrации в легких также может повлиять на визуальную картину и помешать диагностике струи регургитации. Оценка дополнительных ЭхоКГ-параметров, включая уплощение внутрижелудочковой перегородки, дилатацию и/или гипертрофию правого желудочка, могут улучшить диагностику легочной гипертензии.

В то время как эхокардиография остается первой линией для скрининга легочной гипертензии, «золотым стандартом» диагностики данного заболевания остается катетеризация сердца. Рекомендуется проводить катетеризацию сердца до начала таргетной терапии ЛГ (класс I; уровень доказательств B). Исключениями могут быть критически больные пациенты, которым требуется немедленное начало проведения эмпирической терапии (класс I; уровень доказательств B). Повторная катетеризация сердца рекомендуется в течение 3–12 месяцев после начала терапии для оценки ответа или при клиническом ухудшении (класс I; уровень доказательств B) [13]. Однако этот метод имеет определенные риски, связанные с необходимостью интубации, седации, наличия специально оборудованной операционной. Использование наркоза во время выполнения процедуры, развитие респираторного ацидоза вследствие гиповентиляции, приводящие к снижению легочного сосудистого сопротивления, могут способствовать снижению легочного артериального давления и влиять на достоверность результатов [17]. Гемодинамические, сосудистые, тромботические и инфекционные осложнения, связанные с проведением данной инвазивной процедуры, значительно затрудняют ее использование в рутинной практике.

По результатам проведенных исследований от 5 до 7,3% детей, которым проводилась катетеризация сердца, имели серьезные осложнения, и в 1,4% случаев выполнение данной процедуры при-

вело к летальному исходу [18]. Младенцы в возрасте менее 6 месяцев подвергаются более высокому риску осложнений, включая летальный исход. По некоторым данным, частота летального исхода или необходимость экстракорпоральной мембранной оксигенации составила 3,5%, и риск у недоношенных детей был еще выше (отношение шансов 4,95 (1,3–18,86)). В более поздних опубликованных исследованиях сообщается о меньшем проценте осложнений [19], однако данные исследования проводились на детях более старшего возраста, родившихся доношенными и не имеющих сопутствующей патологии, характерной для детей, родившихся раньше срока.

С целью лучшей визуализации состояния легочной сосудистой сети и легких используют компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ). Основная роль КТ заключается в выявлении альтернативных причин легочной гипертензии, таких как паренхиматозные заболевания легких, тромбэмболические поражения и сосудистые аномалии (стеноз легочной вены) [20]. Однако у недоношенных детей использование данного метода затруднено в связи с необходимостью применения наркоза и ИВЛ с целью обездвижения пациента во время процедуры, а также наличия специально оборудованного кабинета для выполнения обследования.

Во взрослой практике для более точной оценки наличия/отсутствия легочной гипертензии в качестве дополнения к ЭхоКГ применяют определение в плазме крови натрийуретического пептида (BNP). BNP — это гормон, секретируемый кардиомиоцитами желудочков сердца в условиях перегрузки объемом или давлением [21]. У здорового человека вырабатываются небольшие количества белка proBNP (предшественника BNP), которые расщепляются, образуя активный гормон — мозговой натрийуретический пептид (МНП или BNP), — и неактивный фрагмент — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), который используется в лабораторной диагностике. В педиатрической практике отсутствуют эталонные значения нормы данного гормона для детей, родившихся недоношенными, в связи с малым количеством проведенных исследований [22].

ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г., Павлова Е.С. и др. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(1): 175–185.
2. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. Turk. Kardiyol. Dern. Ars. 2014; 42(1): 45–54.

3. Venkata N., Buhary M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) neonatal clinical guideline. 2015 [электронный ресурс] URL: <http://www.rcht.nhs.uk/DocumentsLibrary> (дата обращения 10.07.2021).
4. Jain A., McNamara. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 20: 262–71.
5. Kahn A., Mozin M.J., Rebuffat E. et al. Sleep pattern alterations and brief airway obstructions in overweight infants. *Sleep*. 1989; 12: 430–8.
6. Bhat R., Salas A.A., Foster C. et al. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2012; 129(3): 682–9.
7. Kumar H.S.V. Diagnostic approach to pulmonary hypertension in premature neonates. *Children*. 2017; 4(9): 1–24.
8. Nagiub M., Kanaan U., Simon D. et al. Risk factors for development of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: systematic review and meta-analysis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2017; 23: 27–32.
9. Соломаха А.Ю., Петрова Н.А., Иванов Д.О., Свиряев Ю.В. Особенности апноэ у детей первого года жизни, родившихся недоношенными и страдающих бронхолегочной дисплазией и легочной гипертензией. *Педиатр*. 2018; 9(3): 16–23. DOI: 10.17816/PED9316-23.
10. Carlo W.A., Finer N.N., Walsh M.C. et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1959–69.
11. Kumar V.H., Lakshminrusimha S., Abiad El. et al. Growth factors in lung development. *Adv. Clin. Chem.* 2005; 40: 261–316.
12. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Володин Н.Н. и др. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией. Клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(4): 319–33.
13. Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L. et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015; 132(21): 2037–99.
14. Krishnan U., Feinstein J.A., Adatia I. et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2017; 188: 24–34.
15. Алтит Г., Дансеа А., Ренауд К. и др. Патофизиология, скрининг и диагностика легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией (обзор литературы). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017; 1(15): 24–38.
16. O'Connor M.G., Suthar D., Vera K. et al. Pulmonary hypertension in the premature infant population: Analysis of echocardiographic findings and biomarkers. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53(3): 302–9.
17. Ortega R., Connor C., Kim S. et al. Monitoring ventilation with capnography. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: e27.
18. Carmosino M.J., Friesen R.H., Doran A. et al. Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery or cardiac catheterization. *Anesth. Analg.* 2007; 104: 521–7.
19. Hill K.D., Lim D.S., Everett A.D. et al. Assessment of pulmonary hypertension in the pediatric catheterization laboratory: current insights from the MAGIC registry. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2010; 76(6): 865–73.
20. Latus H., Kuehne T., Beerbaum P. et al. Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016; 102.
21. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr. Rev.* 2003; 24: 341–6.
22. 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.* 2014; 14:68.

REFERENCES

1. Ovsyannikov D.Yu., Kantemirova M.G., Pavlova Ye.S. i dr. Sovremennyye podkhody k diagnostike i terapii legochnoy gipertenzii u detey s bronkholegochnoy displaziyey. [Modern approaches to the diagnosis and therapy of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia]. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99(1): 175–185. (in Russian)
2. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2014; 42(1): 45–54.
3. Venkata N., Buhary M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) neonatal clinical guideline. 2015 [электронный ресурс] URL: <http://www.rcht.nhs.uk/DocumentsLibrary> (data obrashcheniya 10.07.2021).
4. Jain A., McNamara. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 20: 262–71.
5. Kahn A., Mozin M.J., Rebuffat E. et al. Sleep pattern alterations and brief airway obstructions in overweight infants. *Sleep*. 1989; 12: 430–8.
6. Bhat R., Salas A.A., Foster C. et al. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2012; 129(3): 682–9.
7. Kumar H.S.V. Diagnostic approach to pulmonary hypertension in premature neonates. *Children*. 2017; 4(9): 1–24.

8. Nagiub M., Kanaan U., Simon D. et al. Risk factors for development of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: systematic review and meta-analysis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2017; 23: 27–32.
9. Solomakha A.Yu., Petrova N.A., Ivanov D.O., Sviryayev Yu.V. Osobennosti apnoe u detey pervogo goda zhizni, rodivshikhsya nedonoshennymi i stradayushchikh bronkholegochnoy displaziyey i legochnoy gipertenziyey. [Features of apnea in children of the first year of life born prematurely and suffering from bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension]. *Pediatr.* 2018; 9(3): 16–23. DOI: 10.17816/PED9316-23. (in Russian)
10. Carlo W.A., Finer N.N., Walsh M.C. et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1959–69.
11. Kumar V.H., Lakshminrusimha S., Abiad El. et al. Growth factors in lung development. *Adv. Clin. Chem.* 2005; 40: 261–316.
12. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Volodin N.N. i soav. Vedeniye detey s bronkholegochnoy displaziyey. [Keeping children with bronchopulmonary dysplasia]. *Klinicheskiye rekomendatsii. Pediatricheskaya farmakologiya.* 2016; 13(4): 319–33. (in Russian)
13. Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L. et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation.* 2015; 132(21): 2037–99.
14. Krishnan U., Feinstein J.A., Adatia I. et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2017; 188: 24–34.
15. Altit G., Dansea A., Renaud K. i dr. Patofiziologiya, skringing i diagnostika legochnoy gipertenzii u detey s bronkholegochnoy displaziyey (obzor literatury). [Pathophysiology, screening and diagnosis of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia (literature review)]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2017; 1(15): 24–38. (in Russian)
16. O'Connor M.G., Suthar D., Vera K. et al. Pulmonary hypertension in the premature infant population: Analysis of echocardiographic findings and biomarkers. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53(3): 302–9.
17. Ortega R., Connor C., Kim S. et al. Monitoring ventilation with capnography. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: e27.
18. Carosino M.J., Friesen R.H., Doran A. et al. Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery or cardiac catheterization. *Anesth. Analg.* 2007; 104: 521–7.
19. Hill K.D., Lim D.S., Everett A.D. et al. Assessment of pulmonary hypertension in the pediatric catheterization laboratory: current insights from the Magic registry. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2010; 76(6): 865–73.
20. Latus H., Kuehne T., Beerbaum P. et al. Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016; 102.
21. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr. Rev.* 2003; 24: 341–6.
22. 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.* 2014; 14:68.