

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 10
от «4» июля 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Открытый артериальный проток

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:

Q25.0 – открытый артериальный проток

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АП – артериальный проток

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ГЗОАП – гемодинамический значимый открытый артериальный проток

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ЛГ – легочная гипертензия

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОАП – открытый артериальный проток

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПАП – персистирующий артериальный проток

ПИТ – палата интенсивной терапии

ПЛГ – персистирующая легочная гипертензия

РДСН – респираторный дистресс-синдром недоношенных

РН – ретинопатия недоношенных

ССС – сердечно-сосудистая система

ТМС – транспозиция магистральных сосудов

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭхоКГ – эхокардиография

5. Дата разработки протокола: 2014 год

6. Категория пациентов: новорожденные (включая доношенных, переносных и недоношенных), дети раннего возраста от 0 до 2-х месяцев.

7. Пользователи протокола: неонатологи, анестезиологи-реаниматологи (детский) педиатры, скорая и неотложная медицинская помощь, кардиологи, кардиохирурги, врачи общей практики

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

8. Определение:

ОАП – открытый артериальный проток, правомочен как диагноз, при персистенции его в течение первых 48-72 часов жизни после рождения. Типичная локализация – с левой стороны аорты. Начинается от места соединения перешейка аорты с нисходящей аортой, впадает в устье левой легочной артерии. Возможны другие варианты расположения ОАП, сочетающиеся с различными пороками развития ССС. [1]

ГЗОАП – функционирование фетальной коммуникации (АП), как причина гемодинамических нарушений и прогрессирования недостаточности кровообращения.

9. Клиническая классификация:

Частота. Число случаев клинически выраженного функционирующего АП увеличивается пропорционально уменьшению гестационного возраста и часто связано с наличием заболеваний легких:

- у 42% новорожденных с массой тела при рождении (МТР) <1000 г;
- у 21% новорожденных с МТР 1000-1500 г;
- у 7% новорожденных с МТР 1500-1750 г;
- после проведения терапии сурфактанта часто наблюдается спонтанное закрытие ОАП.

Факторы риска ОАП:

Аntenатальные факторы:

- Применение нестероидных противовоспалительных средств во время беременности;
- Применение простагландин F_{1α} во время родов;
- Отсутствие антенатальной профилактики РДСН;
- Недоношенность.

Постнатальные факторы:

- Асфиксия при рождении;
- РДСН;
- Заместительная терапия сурфактанта;
- ИВЛ в режиме гипервентиляции;
- Пневмоторакс;
- Анемия;
- Гипергидротация;
- Фототерапия;
- Применение оксида азота.

Две стадии закрытия ОАП:

I. Функциональное закрытие (за счет спазма гладкой мускулатуры);

II. Анатомическое закрытие (деструкция эндотелиоцитов и формирование соединительной ткани)

Клинические проявления:

- синдром малого сердечного выброса (тахикардия, артериальная гипотензия);
- синдром гиповолемии малого круга кровообращения (тахипноэ, цианоз, частые апноэ, на рентгенограмме – диффузное усиление легочного рисунка, подчеркнутость междолевой плевры, кардиомегалия);
- при длительно функционирующем АП развивается застойная сердечная недостаточность (тахикардия, гепатомегалия).

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации***

Плановая госпитализация: нет

Экстренная госпитализация:

Все новорожденные из группы риска по развитию ОАП подлежат экстренной госпитализации в ПИТ и/или ОРИТ на уровне родовспомогательной организации 3-го уровня и специализированное кардиохирургическое отделение:

- Новорожденные со сроком гестации менее 30 недель;
- Новорожденные со сроком гестации 31-34 неделя, если: им проводится ИВЛ; проводилась заместительная терапия сурфактантом; возникло легочное кровотечение в первые 48 часов жизни;
- Новорожденные в возрасте старше 48 часов жизни, в случае, если: потребовалось увеличение параметров ИВЛ; появился смешанный (метаболический) ацидоз; появились признаки системного воспалительного ответа; появился систолический шум во II – III межреберье слева от грудины.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне: нет

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне: нет

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: нет

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: нет

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне: ЭхоКГ

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: нет

12. Диагностические критерии*:**

12.1 жалобы и анамнез:

Схема обследования пациента с подозрением на ОАП:

- сбор и анализ анамнестических данных;
- полный физикальный осмотр по всем системам;
- определение наличия и свойств пульсовой волны на всех конечностях;
- пульсоксиметрия на всех конечностях;
- обзорная рентгенография органов грудной и брюшной полости;
- проведение гипервентиляционной и гипероксидной проб.

Гемодинамические эффекты при ОАП.

Легкие:

- повышенный переход жидкости и белка в интерстициальное пространство легких, компенсирующийся вначале активацией лимфодренажа;
- позже возникает интерстициальный отек легких со снижением их растяжимости, что способствует развитию бронхо-легочной дисплазии.

Сердце:

- увеличение сердечного выброса за счет рециркуляции крови (в норме 250 мл/кг/мин);
- перегрузка объемом и развитие сердечной недостаточности.

Другие органы:

- низкий диастолический кровоток, в первую очередь органов брюшной полости и почек;
- нарушение функции желудочно-кишечного тракта, нарастание «остаточных объемов» в желудке, опасность развития нэж;
- почечная недостаточность с олигурией, повышением уровня креатинина;
- нарушается перфузия головного мозга (ишемическая энцефалопатия).

12.2 Физикальное обследование:

Сердечно-сосудистая система:

- систолический шум в левой подключичной области, вначале не постоянный;
- усиленный сердечный толчок;
- выраженная тахикардия;
- сниженное диастолическое давление;
- пульсовое давление > 25 мм.рт.ст.

Дыхательная система:

- лабильность дыхания, колебания рО₂;
- отсутствие положительной динамики на респираторную терапию;

- нарастание тяжести дыхательных нарушений.

Желудочно-кишечный тракт:

- «остаточные объемы» в желудке;
- развитие НЭК, вследствие сниженной перфузии;
- гепатомегалия на 7-10 сутки жизни.

Функция почек:

- олигоурия или анурия. *Адекватный объем мочи не всегда означает наличие нормального функционирования почек.*

12.3 Лабораторные исследования:

- точный баланс жидкости;
- уровень мочевины;
- уровень креатинина;
- уровень содержания препаратов в крови.

12.4 Инструментальные исследования:

Электрокардиограмма:

- в 25% случаев может быть в пределах нормы (при гемодинамически не значимом ОАП);
- объемная перегрузка левого желудочка;
- гипертрофия левого и правого желудочков, иногда гипертрофия левого предсердия (при средних и больших ОАП);
- гипертрофия правого желудочка (при развитии легочной гипертензии).

Таблица 1. – Нормальные параметры ЭКГ у доношенных новорожденных

Возраст, сутки	ЧСС, уд/мин	Фронтальная ось QRS (градусы)		Амплитуда QRS в грудных отведениях, мм			
		размах значений	среднее	отведения V1 – V2		отведения V5 – V6	
				зубец R	зубец S	зубец R	зубец S
0-1	100-120	60-180	135	4,3-21,0	1,1-19,1	3,2-16,6	2,4-18,5
1-7	100-180	80-160	125	3,3-18,7	0,0-15,0	3,8-24,2	2,8-16,3
8-30	120-180	60-160	110	3,3-18,8	0,0-15,0	3,8-24,6	2,8-16,3

Рентгенография органов грудной клетки – диффузное усиление легочного рисунка, подчеркнутость междолевой плевры, кардиомегалия.

Эхо КГ – *эхо-кардиографическое* обследование проводится всем новорожденным из групп риска.

Данное исследование позволит оценить:

- размеры камер сердца;
- функции миокарда;
- фазовый анализ систолы, а также состояние клапанов и камер сердца, полых и легочных вен, легочной артерии и аорты.

У детей с ЭНМТ должна проводиться не позднее 6 часов жизни, с последующим контролем не реже, чем через 24-48 часов.

Допплерсонография с цветным отображением потоков – наиболее информативная методика для диагностики шунтирования крови через поток слева направо. Данное исследование позволяет оценить:

- вязкость крови и сердечный выброс;
- визуализировать внутри и внесердечные шунты;
- при обструктивных поражениях позволяет оценить турбулентность потока и пиковые градиенты давления.

12.5 Показания для консультации узких специалистов.

Гемодинамическая значимость ОАП и показания к медикаментозному лечению определяются **неонатологом**.

Вопрос о начале специфической терапии ОАП решается после комплексного эхокардиографического исследования, проведенного **детским кардиологом**.

При противопоказании к консервативному лечению или при его неэффективности вопрос о легировании ОАП в условиях кардиохирургического отделения решается совместно с **детским кардиохирургом**.

12.6 Дифференциальный диагноз:

Гипервентиляционная проба (на наличие ПЛГ).

- Провести ИВЛ в течение 5-10 минут через эндотрахеальную трубку или лицевую маску с частотой дыхания 70-90 в 1 минуту;
- Пробу считают положительной при исчезновении цианоза (насыщение кислородом более 95%);
- Пробу считают отрицательной при наличии цианоза и SpO₂ менее 95%.
- Гипероксидная проба на дифференцированную оксигенацию (определение функционирования ОАП). Дыхание 100% кислородом в течение 10 минут, с целью сравнения преддуکتальной и постдуکتальной оксигенации крови.
- Определение SpO₂ на правой и левой руке;
- При разнице SpO₂ на руках $\geq 20\%$ проба считается положительной.

13. Цель лечения: Закрытие ОАП в течение первых 7-10 суток жизни (функциональное и/или хирургическое) во избежание развития хронической патологии – недостаточности кровообращения, развития бронхолегочной дисплазии, ретинопатия, НЭК, а также перивентрикулярной лейкомаляции.

14. Тактика лечения*:**

14.1 Немедикаментозное лечение (режим, диета и пр.):

Всем новорожденным из группы риска по развитию ОАП:

- охранительный режим в условиях ПИТ/ОРИТ;
- соблюдение принципов тепловой защиты;
- грудное вскармливание;
- обследование ребенка согласно схемы 12.1;

- привлечение матери к уходу за новорожденным.

14.2 Медикаментозное лечение:

При проведении интенсивной терапии у новорожденных с ОАП до его медикаментозного или хирургического закрытия необходимо соблюдать следующие принципы:

- Использование растворов гемодинамического действия в первые дни жизни у новорожденных с артериальной гипотензией и ОАП должно быть ограничено, так как это может стать причиной прогрессирования недостаточности кровообращения и развития отека легких. При отсутствии четких данных, свидетельствующих о наличии у ребенка гиповолемии, препаратом выбора является дофамин с подбором дозы путем титрования.
- Рутинное назначение инотропных и вазопрессорных препаратов у новорожденных с ОАП нецелесообразно, так как в ряде случаев избыточная адренергическая стимуляция может стать причиной увеличения лево-правого шунтирования крови.
- При проведении респираторной поддержки следует избегать гипероксии, которая может привести к уменьшению сосудистого сопротивления в системе малого круга кровообращения и стать причиной гиперволемии и отека легких.
- Назначение сердечных гликозидов целесообразно только при наличии четких признаков застойной сердечной недостаточности при длительном функционировании АП.
- Дотация жидкости должна проводиться в режиме нормогидротации, так как ограничение жидкости, незначительно уменьшая воды в системе малого круга кровообращения, может стать причиной малого сердечного выброса и снижения системной тканевой перфузии.
- Назначение диуретиков в первую неделю жизни не рекомендуется, так как может привести к увеличению концентрации простагландина E₂ в крови.

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Медикаментозное лечение *ОАП без значимых гемодинамических нарушений*:

- Точный баланс жидкости. Не допускать дефицита жидкости. $V < 100 \text{ мл/кг/сути} > 24\text{-}48$ часов. Дефицит жидкости не способствует закрытию ОАП, но может ухудшить перфузию органов (функция почек).
- Избегать анемии (повышенный сердечный выброс) и гипокпапии (усиливает лево-правый сброс через ОАП, изменение легочного и системного периферического сосудистого сопротивления).

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

фармакологическая коррекция ОАП основана на назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (ингибиторов циклооксигеназы) угнетающих синтез простагландинов, поддерживающих персистирование ОАП.

Медикаментозное лечение *ОАП при гемодинамически значимых нарушениях*:

Ибупрофен выпускается в ампулах по 2,0 мл, и 1,0 мл раствора содержит 5 мг активного вещества. Курс лечения включает в себя три внутривенных введения препарата с интервалами между введениями в 24 часа. Стартовая доза ибупрофена составляет 10 мг/кг, второе и третье введение осуществляется в дозе 5 мг/кг. Препарат вводится внутривенно микроструйно в течение 15 минут в не разведенном виде, однако при необходимости увеличение объема раствора он может быть добавлен в 0,9% раствор хлорида натрия или в 5% раствор глюкозы.

Показания и противопоказания применения **ибупрофена** у новорожденных с ГЗОАП:

Показания	Противопоказания
Наличие ГЗОАП у новорожденного ребенка со сроком гестации менее 34 недель и возрастом более 6 часов от момента рождения	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие угрожающего жизни инфекционного заболевания, лечение которого не начато; • Наличие кровотечения в последние 24 часа; • Дисфункция почек; • Количество тромбоцитов $< 60 \cdot 10^9/\text{л}$; • Риск развития НЭК; • Гипербилирубинемия, требующая заменного переливания крови; • Дуктус-зависимый ВПС

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: нет.

14.4. Хирургическое вмешательство:

При отсутствии эффекта от второго курса медикаментозной терапии следует решить вопрос о целесообразности хирургического закрытия ОАП.

Показания и противопоказания к хирургической коррекции ГЗОАП у новорожденных

Показания	Противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> • Необходимость в проведении ИВЛ • Отсутствие эффекта от двух курсов медикаментозной терапии; • Наличие противопоказаний к назначению ингибиторов циклооксигеназы; • Возраст новорожденного более 7 суток. 	<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирующая острая недостаточность кровообращения – артериальная гипотензия, шок; • Коагулопатии, ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции • Выраженные метаболические нарушения; • Сепсис, синдром полиорганной недостаточности; • Пневмоторакс.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в кардиохирургических стационарах.

Послеоперационное ведение:

- рентгенография органов грудной клетки сразу после завершения хирургического вмешательства с повторением через 24 часа;
- ИВЛ в течение последующих 48 часов. При пневмотораксе эвакуировать воздух посредством пункции (шприц объемом 20,0 мл);
- анальгезия в течение последующих 48 часов;
- в случае остаточного шунта провести Эхо КГ в динамике, пока не будет подтверждено полное закрытие АП.
- возмещение дефицита объема, так как тахикардия может указывать на дефицит жидкости;
- инициация энтерального питания не ранее, чем через 6 часов после хирургического вмешательства при адекватном кишечном пассаже;
- продолжение парентерального питания по необходимости;
- контроль нейросонографии;
- при сердечной недостаточности инотропные препараты 5-20 мкг/кг/мин;

14.5 Профилактические мероприятия:

- профилактика анемий;
- профилактика бактериального эндокардита проводится по показаниям в первые 6 месяцев после хирургической коррекции ОАП;
- пациенты с ЛГ 2-3 степени наблюдаются не менее 3-х лет для исключения прогрессирования легочной гипертензии.

14.6. Дальнейшее ведение:

- длительность наблюдения пациентов с корригированным ОАП при отсутствии нарушений гемодинамики составляет не менее 6 месяцев;
- перед снятием с учета выполняется ЭКГ и Эхо КГ;
- иммунизацию ребенка согласно Календарю вакцинации профилактическими прививками проводят не ранее 6 месяцев после коррекции ОАП;
- перед проведением вакцинации необходимо проведение консультации детского кардиолога и детского невропатолога.

15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- мониторинг состояния;
- в послеоперационном периоде Эхо КГ-контроль через 1, 3, 6, 12 мес.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Абдуллаева Гульбан Махаметжановна - неонатолог, к.м.н., РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»; доцент кафедры педиатрии и неонатологии Института Постдипломного Образования (ИПО);

2) Макалкина Лариса Геннадиевна – к.м.н., АО «Медицинский университет Астана», исполняющая обязанности заведующей кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, PhD.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты:

Джаксалыкова Куляш Каликановна – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет города Семей», заведующая кафедрой интернатуры по педиатрии

19. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1) Александрович Ю.С. Пшениснов К.В. Интенсивная терапия новорожденных / Руководство для врачей. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2013. – 672 с.

2) Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокетте Г. Неонатология / Практические рекомендации. Пер. с нем. Коваль С.Н. и др., – М.: Изд-во Мед. лит., 2011. – 568 с.

3) Карпова А.Л. и др. Опыт медикаментозного закрытия гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных новорожденных на региональном уровне / Неонатология, - 2013, №2., - С.43-48.

4) Ohlsson A., Walia R., Shah S.S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013.

5) Tefft R.G. The impact of an early Ibuprofen treatment protocol on the incidence of surgical ligation of the ductus arteriosus // Amer. J. Perinatol. – 2010/ - Vol. 27 (1). – P. 83-90.

6) Fanos V., Pusceddu M., Dessi A. et al. Should we definitively abandon prophylaxis for patent ductus arteriosus in preterm newborns? CLINICS. – 2011. Vol. 66 (12). – P. 2141-2149.