Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «9» июня 2016 года
Протокол № 4

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

СТОЙКОЕ ФЕТАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ / ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У НОВОРОЖДЕННОГО

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	1
Дата разработки протокола	1
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	2
Классификация	2
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	3
Показания для госпитализации	3
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	3
Диагностика и лечение на стационарном уровне	3
Медицинская реабилитация	11
Паллиативная помощь	11
Сокращения, используемые в протоколе	11
Список разработчиков протокола	12
Указание на отсутствие конфликта интересов	12
Список рецензентов	13
Список использованной литературы	13

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

Коды МКБ-10		Коды МКБ-9
P29.3	Стойкое фетальное кровообращение у новорожденного	39.65 Экстракорпоральная мембранная оксигенация

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: неонатологи.

5. Категория пациентов: новорожденные.

6.Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с не высоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7.Определение[1]:

Стойкое фетальное кровообращение у новорожденного – это клинический синдром, характеризующийся нарушением нормального перехода кровообращения плода к внеутробной гемодинамике вследствие сохраняющегося высокого легочного сосудистого сопротивления (персистирующей легочной гипертензии) и, как следствие, –продолжающееся шунтирование крови справа налево через артериальный проток и/или овальное окно в обход легких.

|

8.Клиническая классификация [1-9]:

Перинатальный дефект адаптации легочных сосудов (персистирующая легочная гипертензия новорожденных, ПЛГН):

- Идиопатическая ПЛГН;
- ПЛГН, вызванная или связанная с:
  - сепсисом;
  - аспирацией мекония;
  - врожденным пороком сердца;
  - врожденной диафрагмальной грыжей;
  - трисомией 13 (синдром Патау), 18 (синдром Эдвардса) или 21 (синдром Дауна) хромосомы;
  - лекарственными препаратами и токсинами.

ИдиопатическаяПЛГН–полагают, что причины этой патологии обусловлены нарушением развития сосудов легких во внутриутробном периоде и, как следствие,– нарушение механизмов легочной вазодилатациисохранением высокого легочного сосудистого сопротивления.

ПЛГН, вызванная или связанная стяжелыми, преимущественно паренхиматозными заболеваниями легких (вторичная ПЛГН) –в этих случаях легочная вазоконстрикция в значительной степени связана с патогенезом основного заболевания.

9.ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

10.ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИС УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

10.1Показания для плановой госпитализации: нет.

10.2Показания для экстренной госпитализации:в случае рождения больного ребенка в родовспомогательной организации 1-го или 2-го уровня – обеспечить экстренный перевод в родовспомогательную организацию 3-го уровня.

11.ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ: нет.

12.ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии:

В анамнезе:

- внутриутробная гипоксия;
- острая интранатальная асфиксия;
- употребление матерью во время беременности нестероидных противовоспалительных препаратов;
- врожденная диафрагмальная грыжа(ВДГ)и другие формы легочной гипоплазии с недоразвитием легочных сосудову новорожденного;
- синдром аспирации мекония;
- пневмония или сепсис.

Физикальное обследование:

- стойкий центральный цианоз;
- тахипноэ, часто не сопровождающееся втяжением уступчивых мест грудной клетки;
- нормотония, затем артериальная гипотензия;
- при аускультации сердца: систолический щелчок на ЛА, акцент II тона над легочной артерией, на фоне приглушения I тона;
- легочно-гипертензивный криз – острый подъем давления в ЛА, сопровождаемый редукцией сердечного выброса и резким снижением оксигенации.

Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови – полицитемия;

- Биохимический анализ крови − гипокальциемия, при ее сочетании с гипогликемией − снижение ударного объема сердца;
- Анализ газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови в динамике (при невозможности - капиллярной):

– рефрактерная гипоксемия;

– метаболический или смешанный ацидоз (pH < 7,25 и BE > − 10ммоль/л);

– возможно преобладание предуктальнойSpO2, измеренное на правой руке(до впадения артериального протока), над постдуктальнойSpO2, измеренной на левой и правой ногах(после впадения артериального протока). При ПЛГН разница по пре/постдуктальный SpO2 более 20%.

Инструментальные исследования:

- Эхокардиография (ЭХО-КГ)с доплеровским картированием − основной метод диагностики ПЛГН. Проведение ЭХОКГ обязательно для всех новорожденных с тяжелой постоянной гипоксемией для исключения врожденных пороков сердца, дисфункции миокарда или выявления ПЛГН.
- Рентгенография органов грудной клетки–поможет подтвердить или исключить легочную патологию, ВДГ. При идиопатической ПЛГН– прозрачные легкие с обеднением сосудистого рисунка. Размеры сердца чаще не увеличены, но возможна некоторая степень кардиомегалии;
- Неинвазивное измерение АД (систолическое, диастолическое, среднее):

NB!Диагноз ПЛГН устанавливают, если давление в правых отделах сердца превышает 2/3 от системного артериального давления у обследуемого ребенка.

Классификация выраженности ПЛГН по данным ЭхоКГ:

- Субсистемное (умеренная) –давление в ЛА больше 2/3 отсистемного АД.

В абсолютныхцифрах, тоболее 50 мм рт.ст.

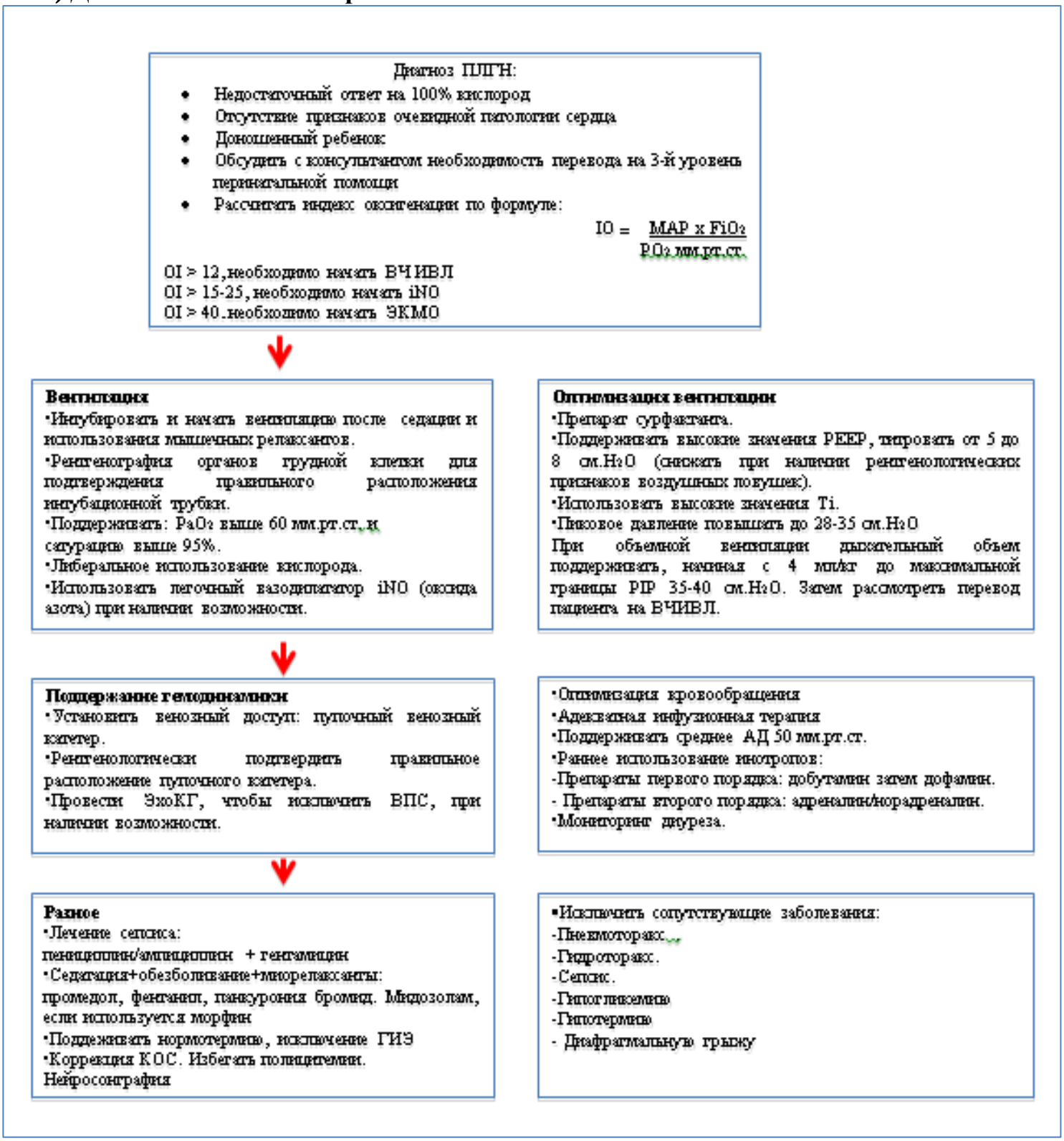
- Системное (выраженная) –давление в ЛА равносистемному АД.

Возможенбидиректоральныйтокпо фетальным коммуникациям.

- Супрасистемное (тяжелаяиливысокая) –давление в ЛА вышесистемного АД.

Возможен право-левый сброс по фетальным коммуникациям.

2) Диагностический алгоритм:



3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- Общий анализ крови;
- Биохимический анализ крови;
- Анализ газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови;
- Эхокардиография с доплеровским картированием;

- Рентгенография органов грудной клетки;
- Неинвазивное измерение АД (систолическое, диастолическое, среднее).

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:
- ЭКГ;
- Магнитно-резонансное исследование;
- Гипероксический тест;
- Гипервентиляционный гипероксический тест.

5) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований: при проведении дифференциального диагноза необходимо помнить, что ПЛГН наиболее часто вызывается выше перечисленными основными заболеваниями (см. п. 8). Поэтому критериям исключения диагноза ПЛГН является отсутствие изменений на ЭхоКГ (см.п. 12, Классификация выраженности ПЛГН).

Диагноз	***Обоснование для дифференциальной диагностики***	***Обследования***	***Критерии исключения диагноза ПЛГН***
Сепсис	ПЛГН, вызванная(связанная) сепсисом. Необходимо продолжать лечение основного заболевания.	• Анамнез беременности и родов; • Бакпосев крови; • ОАК; • СРБ; • Рентгенография органов грудной клетки;	В анамнезе наличие хориоамнионита, длительного безводного периода (более 18 часов), бессимптомнаябактериурия, выявление стрептококка группы В из родовых путей, температура во время родов. В ОАК признаки воспаления**:** лейкоцитоз/лейкопения, лейкоцитарный индекс более 0,2, СОЭ более 10 мм/час на первой неделе или более 15 мм/час на второй неделе; Стойкая гипоксемия; СРБ более 1 мг/дл или более 10 мг/л.
Тяжелые, преимущественно паренхиматозные заболевания легких	В этих случаях легочная вазоконстрикция в значительной степени связана с патогенезом основного заболевания**:** с синдромом мекониаль-ной аспирации (САМ), пневмонией, тяжелыми формами	• В анамнезе запоздалые роды; • Рентгенография органов грудной клетки; • ЭхоКГ с доплеровским картированием;	Для САМ характерно наличие мекония в околоплодных водах, ребенок при рождении НЕАКТИВНЫЙ. Для РДС и гипоплазии легких на рентгенограм-ме**:** снижение объема легких, наличие воздушных бронхограмм, снижение пневматизации легочной ткани;

	РДС, диафрагмальной грыжей и другими формами легочной гипоплазии. Необходимо продолжать лечение основного заболевания		На ЭхоКГ наличие вышеописанных признаков ПЛГН.
Пневмоторакс	ПЛГН может быть осложнением пневмоторакса. Необходимо продолжать лечить основное заболевание.	• Рентгенография органов грудной клетки;	Рентгенография органов грудной клетки – наличие воздуха во внелегочном пространстве.
ВПС	ПЛГН, вызванная (связанная) ВПС. Возможно, что в этом случае легочная вазоконстрикция в значительной степени связана с гипоксией и ацидозом.	• Измерение предуктальной и постдуктальной сатурации; • Проведение гипероксигенного и гипервентиляционного тестов; • Измерение артериального давления на верхней и нижней конечностях; • Рентгенография органов грудной клетки; • ЭхоКГ с доплеровским картированием;	При коарктации дуги аорты характерна разница артериального давления в верхней и нижней конечностях; При наличии ПЛГН выявляетсяразница предуктальной и постдуктальной сатурации; Для ПЛГН во время проведения гипероксигенного и гипервентиляционного тестов характерно кратковременное улучшение оксигенации; ЭхоКГ основной метод дифференциальной диагностики ВПС и ПЛГН.

5) Тактика лечения:

Лечение ПЛГН, в основном, симптоматическое.

Оно направлено на достижение прогрессивного снижения соотношения СЛС и ОПСС и поддержание адекватной оксигенации тканей до того момента, как снизится СЛС.

Специальная терапия проводится в отношении всех сопутствующих паренхиматозных заболеваний легких.

- **Немедикаментозное лечение:**

- Соблюдение строгого лечебно-охранительного режима;
- Респираторная терапия;
- Кислородотерапия[УД–В];
- Искусственная вентиляция легких[УД–В];
- Конвекционная ИВЛ, проводимая в первые 2-3 суток в управляемом режиме;
- Высокочастотная искусственная вентиляция легких[УД– В];
- Респираторная терапия.

– **Медикаментозное лечение:**см. приложение 1.

–Перечень основных лекарственных средств:

Препараты	**Разовая доза**	**Кратность введения**	**УД**
Вазодилататоры			
Оксид азота (NO) (после регистрации в РК)	Оксид азота	Постоянно, в течении 1-5 суток.	A [8,10, 27,29,30]
Простагландин Е1 – Алпростадил	Начальная доза: 0,01-0,05 мкг/кг/мин минуту, постоянная внутривенная инфузия.	Подбор дозы в зависимости от клинического ответа и динамики показателей по ЭХОКГ. Поддерживающая доза: 0,005-0,02 мкг/кг/мин.	A [11,13,14,28]
Один из препаратов сурфактанта (см. Протокол по РДС):			
Порактант альфа	200 мг/кг	Кратность зависит от клинической картины, течения болезни	A [5,9,17,18]
Берактант	4 мл/кг		A [5,9,17,18]
Фосфолипиды + сурфактант ассоцированные белки + фосфолипидные фракции (Альвеофакт) (доза препарата зависит от вида препарата сурфактанта)	1,2 мл/кг		D [11,13,14,17]
Кардиотонические препараты			
Добутамин	5 - 20 мкг/кг/мин	Постоянная внутривенная инфузия, подбор дозы в зависимости от клинического ответа и динамики показателей по ЭХОКГ	D [1,2,24]
Допамин	5 - 20 мкг/кг/мин		B [1,2,24]
Адреналин	0,05-1,0 мкг/кг/мин		D [1,2,18,24]
Норадреналин	0,1 - 0,3 мкг/кг/мин		A [1,2,18,24]

– Перечень дополнительных лекарственных средств:

Препараты	**Разовая доза**	**Кратность введения**	**УД**
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ5) Силденафил	1 мг/кг/сут	Каждые 6 часов, 4 раза в сутки	А [12,20,23,25]
Антагонисты эндотелииновых (ЕТ-1) рецепторов – Бозентан(после регистрации в РК)	4 мг/кг/сут	Каждые 12 часов, в сутки 2 раза	А [4,11,18,25,26]
Ингибиторы фосфодиэстеразы 3 (ФДЭ3)Милринон(после регистрации в РК)	Ударная доза – 50 мкг/кг; препарат вводят медленно, в течение 10 мин. Поддерживающая доза 0,375-0,75 мкг/кг/мин.		А [18,19,20,27]
Неселективные вазодилататоры			
Магния сульфат	250 мг/кг/30 минут	Поддерживающая доза 10–50 мг/кг/час	А [4,9,16,19]
Нитроглицерин	0,25-0,5 мкг/кг/мин		А [1,2,5,6,7,9]
Препараты для парентерального питания			
Аминокислоты (аминовен)	3-4 г/кг/сут	Постоянно, до полного перехода на энтеральное кормление	А [5,6,7,9]
Жировые эмульсии (липофундин, интралипид, незаменимые жировые кислоты(после регистрации в РК);SMOFлипид)	3-4 г/кг/сут		А [5,6,7,9]
Водорастворимые и жирорастворимые витамины: Солувит (после регистрации в РК) Виталипид	 1 мл/кг 4 мл/кг		А [5,6,7,9]
Глюкоза 10%, 40%,	6-12 мг/кг/мин		А [1,2,18,19,24]
Раствор кальция глюконата 10%	1-2 ммоль/кг		А [1,2,18,19,24]
Раствор натрия хлорида 0,9%, 5%.	Зависит от уровня натрия в крови		А [1,2,18,19,24]

Раствор магния сульфата 25%.	0,2 мл/кг/сут		А [1,2,18,19,24]
Раствор калия хлорида 7,5%	1 ммоль/кг		А [1,2,18,19,24]
Гепарин	1 Ед. гепарина на 1 мл раствора для парентерального питания		А [1,2,18,19,24]
Седативные препараты			
Диазепам	0,5% в/в болюсно по 0,1-0,25 мг/кг	каждые 6 часов	А [5,6,7,9,24]
Мидазолам	0,5% – в/в болюсно 0,05-0,15 мг/кг или в/в капельно 0,1-0,6 мг/кг/сут.	каждые 2-4 часа	А [5,6,7,9,24]
Наркотические анальгетики			
Промедол	1% – в/в болюсно 0,05-0,2 мг/кг, в/в капельно 0,1-0,2мг/кг/час		А [1,2,18,19,24]
Фентанил	0,005% – в/в болюсно до 5-10 мкг/кг, в/в капельно 1-5мкг/кг/ч;		А [1,2,18,19,24]
Морфин	1%* – в/в болюсно 0,05-0,2 мг/кг, в/в капельно 0,1-0,15 мг/кг/ч.		А [1,2,18,19,24]

Хирургическое вмешательство, с указанием показаний для оперативного вмешательства: см. КП оперативного и диагностического вмешательства «Экстракорпоральная мембранная оксигенация как метод лечения тяжелых форм сердечной и дыхательной недостаточности».

Другие виды лечения: нет.

7) Показания для консультации специалистов:

- консультация кардиолога/кардиохирурга– при наличии показаний к проведению экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

8) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- при наличии признаков кардио-респираторной недостаточности;
- при потребности в высоких концентрациях кислорода, аппаратной ИВЛ, кардиотонических препаратов.

9) Индикаторы эффективности леченияПЛГН:

- оценкаЭХО-графической картины;
- увеличения PaO2>50 мм.рт.ст., SpO2≥95%;
- снижение потребности в высоких концентрациях вдыхаемого кислорода.

10) Дальнейшее ведение:

Все дети с ПЛГН, получавшие терапию, должны регулярно проходить обследование нервно-психического развития. Обследования должны проводиться в течение всего периода детства с интервалами в 6-12 месяцев и далее, если присутствуют нарушения.

Слух должен быть проверен перед выпиской из больницы и в возрасте 18-24 месяцев с учётом срока внутриутробного развития.

Снятие ребенка, перенесшего ПЛГН с диспансерного учета осуществляется детским кардиологом на базе детской поликлиники по данным полного клинико-функционального обследования (ЭХОКГ, ЭКГ, рентгенологическое исследование).

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ:

Выжившие пациенты с тяжелой формой ПЛГН и/или получавшие терапию ЭКМО находятся в группе риска по задержке развития, двигательной нетрудоспособности и нарушениям слуха.

14.ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: нет.

15. СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОТОКОЛЕ:

ВДГ	–	врожденная диафрагмальная грыжа
ВПС	–	врожденный порок сердца
ВЧО	–	высокочастотная осцилляторная
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
ЛГ	–	легочная гипертензия
ОАП	–	открытый артериальный проток
ООО	–	открытое овальное окно
ОПСС	–	общее периферическое сосудистое сопротивление
ПЛГН	–	персистирующая легочная гипертензия у новорожденного
СЛС	–	сопротивление легочных сосудов
СФКН	–	стойкое фетальное кровообращение у новорожденного
ЧД	–	частота дыхания
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭКМО	–	экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭхоКГ	–	эхокардиография
FiO2	–	fractionofinspiredoxygen – фракциявдыхаемогокислорода
PaO2	–	partialpressureofoxygeninarterialblood - парциальноедавлениекислородавартериальнойкрови
PaCO2	–	partialpressureofcarbondioxideinarterialblood - парциальноедавлениедиоксидауглеродавартериальнойкрови

PAP	–	давление в легочной артерии
PEEP	–	positiveendexpiratorypressure - положительное давление в конце выдоха
PIP	–	peak inspiratory pressure - пиковоедавление
PVR	–	легочное сосудистое сопротивление
ppm	–	partspermillion – частей на миллион
SpO2	–	thesaturationlevelofoxygeninhemoglobin – насыщениегемоглобинакислородомвартериальнойкрови, определенныйметодомпульсоксиметрии
Tin	–	inspiratorytime – время вдоха
КОС	–	кислотно-основное состояние крови
УД	–	уровень доказательности

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

Ф.И.О.	Должность	Подпись
Чувакова Тамара Курмангалиевна	доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник ФКФ «University Medical Center» АО «Национальный Научный центр материнства и детства».	
Карин Бектурган Тынымбаевич	главный внештатный неонатолог МЗ СР РК, врач неонатолог, старший ординатор сотрудник ФКФ «University Medical Center» АО «Национальный Научный центр материнства и детства».	
Толыкбаев Талгат Жорабекович	главный внештатный неонатолог Управления здравоохранения Жамбылской области, заместитель главного врача по неонатальной службе Областного перинатального центра.	
Сергазина Толкын Советовна	главный внештатный неонатолог Управления Здравоохранения Актюбинской области, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Областного перинатального центра.	
Тулеутаева Райхан Есенжановна	кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии и доказательной медицины ГМУ.г Семей, член «Ассоциации врачей терапевтического профиля».	

17. Конфликт интересов: отсутствует.

18.Список рецензентов: Джаксалыкова Куляш Каликановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры интернатуры по педиатрии и детской хирургии РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет города Семей».

19.Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20.Список использованной литературы:

1) Alameh J, Bachiri A, Devisme L, et al. Alveolar capillary dysplasia: a cause of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Eur J Pediatr - 2002; 161:262.
2) Alano M, Ngougmna E, Ostrea E, et al. Analysis of nonsteroidalantiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics - 2001; 107:519.
3) Bhuta T, Clark R, Henderson-Smart D. Rescue high frequency oscillatory ventilation vs conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. Cochrane Database Syst Rev - 2000.
4) Chandran S, Haqueb M, Wickramasinghe H, Win Z. Use of magnesium sulphate in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Trop Pediatr - 2004; 50:219.
5) Adjunctive therapies for treatment of severe respiratory failure in neonates. Gortner L. Klin Padiatr. 2015 Mar;227(2):51-3.
6) Farrow K, Fliman P, Steinhorn R. The diseases treated with ECMO: Focus on PPHN. Semin Perinatol - 2005; 29:8.
7) Adjunctive Therapies for Treatment of Severe Respiratory Failure in Neonates. Sürmeli-Onay O1, Korkmaz A, Yiğit S, Yurdakök M. Turk J Pediatr. 2012 May-Jun;54(3):239-46.
8) Finer N, Barrington K. Nitric oxide in respiratory failure in full-term and nearly full-term newborn infants. Cochrane Database Syst Rev - 2001.
9) Greenough A, Khetriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. Paediatr Respir Rev - 2005; 6(2).
10) Kinsella J, Abman S. Inhaled nitric oxide therapy in children. PaediatrRespir Rev - 2005; 6: 190.
11) Konduri G. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn.ClinPerinatol - 2004; 31(1).
12) Sildenafil in Term and Premature Infants: A Systematic Review. Perez KM, Laughon M. ClinTher. 2015 Nov 1;37(11):2598-2607.e1
13) Ng C, Franklin O, Vaidya M, et al. Adenosine infusion for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn.PediatrCrit Care Med - 2004; 5:10.
14) Steinhorn R. Pulmonary Hypertension, Persistent-Newborn.eMedicine 2003.
15) Stoll B. Kliegman R. Respiratory tract disorders. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Elsevier. 2004.
16) Tolsa J, Cotting J, Sekarski N, et al. Magnesium sulphate as an alternative and safe treatment for severe persistent pulmonary hypertensionof the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed -1995; 72: F184.

17) Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. Polin RA, Carlo WA; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics.Pediatrics. 2014 Jan;133(1):156-63
18) Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Teng RJ, Wu TJ. J Formos Med Assoc. 2013 Apr;112(4):177-84.
19) Advances in Neonatal Pulmonary Hypertension. Steinhorn RH. Neonatology. 2016;109(4):334-44.
20) Reliable and developmentally appropriate study end points are needed to achieve drug development for treatment of pediatric pulmonary arterial hypertension. Sun H, Stockbridge N, Ariagno RL, Murphy D, Nelson RM, Rodriguez W. J Perinatol. 2016 Jul 14.
21) Inhaled pulmonary vasodilators for persistent pulmonary hypertension of the newborn: safety issues relating to drug administration and delivery devices. Cosa N, Costa E Jr. Med Devices (Auckl). 2016 Apr 12;9:45-51.
22) Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Lakshminrusimha S, Keszler M. Neoreviews. 2015 Dec;16(12):e680-e692.
23) Sildenafil Treatment of Infants With Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension. Backes CH, Reagan PB, Smith CV, Jadcherla SR Slaughter JL. HospPediatr. 2016 Jan;6(1):27-33.
24) Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Abman SH, Hansmann G, at al.; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the American Thoracic Society. Circulation. 2015 Nov 24;132(21):2037-99.
25) Antenatal use of bosentan and/or sildenafil attenuates pulmonary features in rats with congenital diaphragmatic hernia. Lemus-Varela Mde L1, Soliz A, Gómez-Meda BC, Zamora-Perez AL, Ornelas-Aguirre JM, Melnikov V, Torres-Mendoza BM, Zúñiga-González GM. World J Pediatr. 2014 Nov;10(4):354-9.
26) Endothelin-1 decreases endothelial PPARγ signaling and impairs angiogenesis after chronic intrauterine pulmonary hypertension. Wolf D, Tseng N, Seedorf G, Roe G, Abman SH, Gien J. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2014 Feb 15;306(4):L361-71
27) Steinhorn RH. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in infancy. Early Hum Dev. 2013 Nov;89(11):865-74.
28) Prostaglandin E1 use during neonatal transfer: potential beneficial role in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Gupta N, Kamlin CO, Cheung M, Stewart M, Patel N. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013 Mar;98(2):F186-8.
29) Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. SeminPerinatol. 2016 Apr;40(3):160-73.
30) Long survival of congenital alveolar capillary dysplasia patient with NO inhalation and epoprostenol: effect of sildenafil, beraprost and bosentan. Kodama Y, Tao K, Ishida F, Kawakami T, Tsuchiya K, Ishida K, Takemura T, Nakazawa A, Matsuoka K, Yoda H. Pediatr Int. 2012 Dec;54(6):923-6.

Приложение 1
к клиническому протоколу
стойкое фетальное кровообращение/
персистирующая легочная гипертензия
у новорожденного

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Седация и обезболивание
При развитии десинхронизации дыхания ребенка с аппаратным дыханием при проведении ИВЛ / ВЧО ИВЛ вводятся **седативные препараты:**

- Диазепам 0,5% в/в болюсно по 0,1–0,25 мг/кг каждые 6 часов, постоянная инфузия препарата малоэффективна;
- Мидазолам 0,5% – в/в болюсно 0,05–0,15 мг/кг каждые 2–4 часа, в/в капельно 0,1–0,6 мг/кг/сут.

и/или наркотические анальгетики:

- Промедол 1% – в/в болюсно 0,05–0,2 мг/кг, в/в капельно 0,1–0,2мг/кг/час»;
- Фентанил 0,005% – в/в болюсно до 5–10 мкг/кг, в/в капельно 1–5мкг/кг/ч;
- Морфин 1%* – в/в болюсно 0,05– 0,2 мг/кг, в/в капельно 0,1– 0,15 мг/кг/ч.

Заместительная терапия сурфактантом[УД – А]
При любом паренхиматозном заболевании легких и развитии ПЛГНвозможно рассмотрение вопроса об использовании сурфактанта. Назначение экзогенного сурфактанта может существенно улучшить функцию легких и предотвратить инактивацию эндогенного сурфактанта у новорожденных с паренхиматозными заболеваниями легких.

Поддержание системного артериального давления и адекватной перфузии тканей
Профилактика развития метаболического ацидоза/алкалоза:

- рутинный мониторинг уровня глюкозы, кальция, магния, фосфатов в крови. Желательно поддержание pH =7,35 – 7,45;
- основным методом коррекции метаболического ацидоза является улучшение перфузии тканей, снижение задолженности тканей по кислороду. Введение бикарбоната натрия не приводит к изменению pH внутри клетки, и в некоторых ситуациях, напротив, может усугубить ситуацию при неадекватной ИВЛ [УД – I, А]; При выходе из шока, на фоне терапии легочной гипертензии должно продолжаться парентеральное питание.
- Профилактика развития анемии и полицитемии, поддержание уровня гемоглобина в диапазоне 140 –180 г/л (гематокрит – 45–50%);
- Использование антимикробных препаратов согласно антибактериальной и антимикотической политике медицинской организации.

Применение инотропных препаратов [УД–В]

Цель**:** добиться стабильных значений АД (средние и верхние значения нормы) и сократительной способности миокарда (данные ЭХО–КГ).

- Допамин – вазоактивный препарат первой линии в начальной дозе 5 мкг/кг/мин с повышением дозы по мере необходимости. Повышение дозы производят пошагово, с 2,0 – 2,5 мкг/кг/мин до 20 мкг/кг/мин каждые 10 – 15 мин;
- исключение составляет состояние,когда давление в ЛА превышает системное давление по данным ЭХОКГ. В таком случае препаратом первой линии может стать добутамин с 5 мкг/кг/мин, увеличивая дозу с шагом 2,0 мкг/кг/мин каждые 10–15 мин. Добутамин (как стартовый препарат) может назначаться как изолированно, так и одновременно с допамином;
- при неэффективности предшествующей терапии и суммарной дозе инотропных препаратов (допамин +добутамин) 25 мкг/кг/мин назначается адреналин (0,05–1,0 мкг/кг/мин). Каждые 15 мин увеличение дозы на 0,01 мкг/кг/мин;
- при отсутствии эффекта от увеличения дозы адреналина – назначаются кортикостероиды – гидрокортизон (в дозе 1 мг/кг каждые 8 ч, при необходимости доза увеличивается до 2–2,5 мг/кг каждые 4 часа);
- при неэффективности описанной терапии и подтвержденной нормальной сократимости миокарда возможно использование норадреналина вместо адреналина. Рекомендована начальная доза и скорость введения от 0,1 до 0,3 мкг/кг/мин. Максимальная доза и скорость введения может достигать 3–5 мкг/кг/мин.

Отмена инотропных препаратов

- При стабилизации состояния новорожденного и показателей АД в течение минимум 24 часов в первую очередь снижают дозу и отменяют норадреналин, затем, по возможности, адреналин, затем добутамин, инфузия допамина в невысоких дозах требуется обычно в течение нескольких суток;
- Кортикостероиды отменяются сразу после стабилизации АД, в том числе на фоне использования инотропных препаратов.

Терапия ацидоза [УД–В]

- Алкалоз, созданный искусственной гипокарбией или инфузиейбикарбоната натрия, может привести к временному улучшению оксигенации, и данные подходы не могут быть рекомендованы как рутинная практика в виду возможного повреждения легких и ЦНС при искусственном алкалозе.

ТЕРАПИЯ ВАЗОДИЛАТАТОРАМИ (при наличии технической возможности ее проведения)

Одним из основных компонентов терапии ПЛГН является применение селективных вазодилататоров.

К препаратам первой линии относится оксид азота (NO)(после регистрации в РК);. При недостаточном и отрицательном ответе на проводимую ингаляцию оксидом азота в терапию подключают инфузию простагландина Е1.

При легочно-гипертензивном кризе максимальную эффективность дает применение инфузии**милринона**(после регистрации в РК). При его отсутствии и максимальных уровнях инотропной терапии рекомендуется применять **левосимендан.**

Ко второй линии препаратов относится пероральный прием силденафила и бозентана(после регистрации в РК).

К неселективным вазодилататорам относятся растворы магния сульфата и нитроглицерина. Данная терапия может рассматриваться при отсутствии возможности применения рекомендованных селективных вазодилататоров.

I. ЛИНИЯ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ

Вдыхаемый оксид азота (NO) относится к селективным легочным вазодилататорам, уменьшающим внелегочное шунтирование справа налево.

Оксид азота одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения у новорожденных с гестационным сроком выше 35 недель для терапии ПЛГН с 1999 года.

Противопоказания к применению NO:

- ВПС, при которых необходимо поддерживать высокое сосудистое сопротивление;
- Перерыв дуги аорты;
- Выраженнаякоарктация аорты;
- Критический стеноз аорты;
- Синдром гипоплазии левых отделов сердца;
- Тотальный аномальный дренаж легочных вен;
- Тяжелая дисфункция левого желудочка;
- Тромбоцитопения менее 30 х 10^9/л;
- ВЖК IV степени (относительное противопоказание).

Побочные действия/меры предосторожности

Метгемоглобинемия. Риск развития метгемоглобинемии и повышения концентрации диоксида азота (NO2) резко возрастает при использовании дозы более 20 ppm. Метгемоглобин образуется при соединении восстановленного гемоглобина с NO2, поэтому **чрезвычайно важно контролировать его концентрацию во вдыхаемом воздухе.**Чем больше FiO2, тем выше риск образования NO2. Небольшое увеличение концентрации метгемоглобина сопровождается значительным снижением доступного для тканей кислорода.

Уровень метгемоглобина в крови не должен превышать 2,5 %. Цианоз возникает при концентрации 10%, хотя симптомы, как правило, отсутствуют. При достижении концентрации 30% пациенты начинают чувствовать нехватку дыхания, появляются симптомы со стороны сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем. При концентрации более 50%, как правило, наступает смерть.

Если содержание метгемоглобина более 4%, необходимо снизить концентрацию NO в два раза, если более 7 % ингаляцию прекращают и назначают метиленовый синий внутривенно из расчета 0,05–0,15 мл 1 % раствора на 1 кг массы тела.

Не рекомендуется сочетать ингаляцию оксида азота с назначением ацетаминофена, метоклопрамида, сульфосодержащих препаратов, местных анестетиков (ЭМЛА, бензокаин, лидокаин, прилокаин).

Врожденные дефекты в системе ферментов метгемоглобинредуктазы встречаются крайне редко.
Согласно заключению Американской комиссии по профессиональной безопасности и здравоохранению верхняя граница уровня NO в окружающей среде составляет 25 ppm и NO2 – 5 ppm.

Способ применения

Ингаляция NO осуществляется в процессе традиционной ИВЛ или ВЧО ИВЛ путем подачи газовой смеси непосредственно в контур пациента (через дополнительный порт в коннекторе интубационной трубки или дыхательном контуре).
Стартовая терапия: 20 ppm, при необходимости дробное увеличение до 40 ppm. Если в течение 30 минут эффекта от оксида азота не наблюдается, то необходимо произвести отключение подачи газовой смеси и потом возобновить ингаляцию оксида азота через 6 часов.

При положительном эффекте:

- снижение до 5 ppm за 4 – 24 часа;
- снижение до 1 ppm в течение 1 – 5 суток.

Критерии отмены:

- PaO2 > 50 – 60 mmHg;
- FiO2 < 0,6;
- iNO = 1 ppm в течение 60 минут.

Продолжительность терапии – определяется состоянием больного. Не рекомендуется длительность более 15-20 суток.

Мониторинг

Постоянный контроль оксигенации, артериального давления и частоты сердечных сокращений. Через 6-12 часов после начала лечения измеряется концентрация метгемоглобина в крови, затем измерение производится через каждые 24 часа. Обязательно мониторирование вдыхаемых газов для постоянного измерения концентраций NO и NO2 с отключением подачи газа, если концентрации NO или NO2 превышают допустимые пределы.

Особые указания

Хранить баллоны с оксидом азота в вертикальном положении в хорошо вентилируемом помещении при комнатной температуре. Персонал отделения должен быть специально обучен обращению с ингаляционным оксидом азота.
Простагландин Е1 – Алпростадил рекомендуется применять у новорожденных с ПЛГ при признаках нарастания правожелудочковой сердечной недостаточности.
Способ применения и дозыНачальная доза: 0,01– 0,05 мкг/кг/мин минуту, постоянная внутривенная инфузия. Подбор дозы в зависимости от клинического ответа и динамики показателей по ЭХОКГ. Поддерживающая доза: 0,005–0,02 мкг/кг/мин.
Длительность терапии определяется динамикой легочной гипертензии.

Побочные действия / меры предосторожности

Частые побочные действия: апноэ (рассматривать возможность назначения аминофиллина/кофеин), гипотензия, лихорадка, лейкоцитоз, кожные высыпания и брадикардия. Возможно развитие гипокалиемии при длительной терапии (> 20 дней), особенно при дозах > 0,05 мкг/кг/мин.

Нечастые побочные действия: судороги, гиповентиляция, тахикардия, остановка сердца, отеки, сепсис, диарея и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

II. ЛИНИЯ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ5)

Силденафил – селективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5).

Способ применения и дозы

Перорально в начальной дозировке 1 мг/кг/сут в 4 приема (каждые 6 часов). Далее проводится подбор индивидуальной дозы под контролем ЭХО-КГ. Максимально допустимая рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг/сут (есть единичные данные о применении максимальной дозы 20 мг/кг/сут).

Длительность терапии определяется динамикой снижения проявлений легочной гипертензии, снижение дозы ступенчатое.

Побочные действия / меры предосторожности

К самым важным побочным эффектам относятся ухудшение оксигенации и системная гипотензия. С осторожностью назначается при сепсисе. Предполагается, что силденафил увеличивает риск тяжелой ретинопатии у недоношенных.

Антагонисты эндотелииновых (ЕТ-1) рецепторов – Бозентан(после регистрации в РК).

ЕТ-1 – мощный вазоконстриктор и митоген гладкомышечной клетки сосудов, концентрация которого увеличена в плазме и ткани легкого у пациентов с легочной артериальной гипертензией.

Способ применения и дозы: перорально в начальной дозировке 4 мг/кг/сут в 2 приема (каждые 12 часов) в течение 4 недель. После 4 недель
приема переводят на поддерживающую дозу 6 мг/кг/сут в 2 приема (каждые 12 часов). Далее проводится подбор индивидуальной дозы под контролем ЭХО-КГ. Максимально допустимая доза составляет 8 мг/кг/сут.

Длительность терапии определяется динамикой снижения проявлений легочной гипертензии, снижение дозы ступенчатое.

Побочные действия / меры предосторожности:

К самым важным побочным эффектам относятся ухудшение оксигенации и системная гипотензия. С осторожностью назначается при печеночной недостаточности.

ЭКСТРЕННАЯ ЛИНИЯ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ

Ингибиторы фосфодиэстеразы 3 (ФДЭ3)

Милринон(после регистрации в РК) **–** кардиотонический препарат, ингибитор фосфодиэстеразы.Оказывает положительное инотропное действие на сердце, умеренно увеличивает частоту сердечных сокращений, увеличивает ударный и минутный объемы сердца, снижает ОПСС и сосудистое сопротивление малого круга кровообращения.

Способ применения и дозы

Терапию милриноном начинают с введения ударной дозы. Затем переходят на введение поддерживающей дозы. Ударная доза составляет 50 мкг/кг; препарат вводят медленно, в течение 10 мин. Поддерживающая доза – 0,375- 0,75 мкг/кг/мин. Максимальная суточная доза составляет 1,13 мг/кг.

Побочные действия / меры предосторожности

- На ССС: тахикардия, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, приступы стенокардии, артериальная гипотензия. Описаны случаи трепетания желудочков;
- Прочие: гипокалиемия, тромбоцитопения.

Инотропное действие милринона сохраняется при одновременном применении допамина (в инотропных концентрациях). Милринон усиливает инотропный эффект бета-адренергических агонистов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Тяжелые пороки клапанов аорты или легочной артерии, гипертрофический субаортальный стеноз.

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Магния сульфат* [УД–D]

Способ применения

Перед введением 25 % раствор магния сульфата разводят в 2-х кратном объеме 5 % раствора глюкозы для получения концентрации 8,5 %. Начальную нагрузочную дозу 250 мг/кг вводят в течение 30 минут. Далее проводят инфузию препарата с индивидуальным титрованием дозы 10-50 мг/кг/час.

Побочные явления

Системная гипотензия, гипокалиемия

Противопоказания

Нарушения ритма сердца, поражение миокарда, выраженная артериальная гипотензия.

Нитроглицерин [УД–D]

Способ применения

Начальная доза 0,25–0,5 мкг/кг/мин. В дальнейшем доза увеличивается каждые 30-60 минут на 1 мкг/кг/мин до достижения клинического эффекта. Поддерживающая доза для достижения вазодилатации 4–7 мкг/кг/мин. Максимальная доза 7 мкг/кг/мин.

Побочные явления:головная боль, сонливость, слабость, снижение АД, тахикардия, тошнота, рвота.

Противопоказания

Острая циркуляторная недостаточность (шок, сосудистый коллапс); выраженная гипотензия (систолическое АД ниже 95 мм рт.ст.); кардиогенный шок (при одновременном использовании препаратов с положительным инотропным действием или баллонной контрпульсацией).

Препараты для парентерального питания (см. Протокол по парентеральному питанию у новорожденных): аминокислоты (аминовен), жировые эмульсии (липофундин, интралипид, незаменимые жирные кислоты, SMOFлипид), водорастворимые и жирорастворимые витамины (солувит (после регистрации в РК), виталипид), глюкоза 10%, 40%, раствор кальций глюконата 10%, раствор натрий хлорида 0,9%, 5%, раствор магний сульфата 25%, раствор калий хлорида 7,5%, гепарин.