

ПРОЕКТ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ

ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ

ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Буров Артем Александрович (*г. Москва*)

Гребенников Владимир Алексеевич (*г. Москва*)

Крючко Дарья Сергеевна (*г. Москва*)

Мостовой Алексей Валерьевич (*г. Санкт-Петербург*)

Пруткин Марк Евгеньевич (*г. Екатеринбург*)

Романенко Константин Владиславович (*г. Челябинск*)

Ионов Олег Вадимович (*г. Москва*)

Карпова Анна Львовна (*г. Санкт-Петербург*)

2014 год

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния
- ВДГ – врожденная диафрагмальная грыжа
- ВПС – врожденные пороки сердца
- ВЧО ИВЛ – высокочастотная осциляционная искусственная вентиляция легких
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- КОС – кислотно-основное состояние
- ЛА – легочная артерия
- ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
- ЛГК – легочно-гипертензивный криз
- ПЛГН - персистирующая легочная гипертензия новорожденных
- ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
- СЛС - сопротивление легочных сосудов
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
- ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
- AaDO₂ – alveolar-arterial oxygen tension difference – альвеолярно-артериальный градиент по кислороду
- P_{ЕТ}CO₂ – partial pressure of end-tidal carbon dioxide – концентрация диоксида углерода в конце выхода, измеренная методом капнометрии
- FiO₂ – fraction of inspired oxygen – фракция вдыхаемого кислорода
- FDA – Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
- CDP – continuous distending pressure – постоянное расправляющее давление
- iNO – inhaled nitric oxide – оксид азота, подаваемый ингаляционно
- OI – oxygenation index – индекс оксигенации
- MAP – mean airway pressure – среднее давление в дыхательных путях
- NO – nitric oxide – оксид азота
- PaO₂ – partial pressure of oxygen in arterial blood - парциальное давление кислорода в артериальной крови
- PaCO₂ – partial pressure of carbon dioxide in arterial blood - парциальное давление диоксида углерода в артериальной крови
- SpO₂ – the saturation level of oxygen in hemoglobin – насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови, определенный методом пульсоксиметрии
- TcPO₂ – transcutaneous partial pressure of oxygen – парциальное давление кислорода, измеренное транскутанно
- TcPCO₂ – transcutaneous partial pressure of carbon dioxide – парциальное давление диоксида углерода, измеренное транскутанно
- ppm – parts per million – частей на миллион

Уровни доказательств (I, II, III, IV, V) и степени доказательности (A-D) по схеме 1 и схеме 2 приводятся при изложении текста клинического протокола.

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательности (схема 1)

Уровни доказательств	Описание
I	Доказательства получены в результате мета-анализов большого числа хорошо спланированных РКИ с низким уровнем ошибок
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного РКИ или нескольких РКИ с невысоким уровнем ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований с низким уровнем доказательности
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (схема 2)

Сила	Описание
A	Доказательства I уровня или устойчивые данные II, III или IV уровня
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН) - рефрактерная артериальная гипоксемия, возникающая вследствие повышенного сопротивления легочных сосудов (СЛС) и шунтирования крови из легочной артерии в системный кровоток через фетальные коммуникации.

Диагноз ПЛГН следует подразумевать у любого новорожденного, имеющего гипоксемию, не соответствующую степени паренхиматозного поражения легких, и имеющим структурно нормально сформированное сердце.

РУБРИКИ ПО МКБ-10

I27.0 – Первичная легочная гипертензия

I27.8 – Другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности

R29.3 – Стойкое фетальное кровообращение у новорожденных

Входит в Перечень редких (орфанных) заболеваний Министерства здравоохранения Российской Федерации под кодами I27.0 и I27.8

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота заболеваемости ПЛГН составляет 1,9 случая на 1000 новорожденных.

ЭТИОЛОГИЯ

1. Функциональная вазоконстрикция при нормальном развитии легочных сосудов

- Респираторный дистресс-синдром
- Синдром аспирации мекония
- Пневмония (в большей степени стрептококк группы В)

2. Фиксированное снижение диаметра вследствие гипертрофии легочного сосудистого гладкомышечного слоя

- Хроническая гипоксия вследствие плацентарной недостаточности
- Чрезмерный легочный кровоток из-за внутриутробного закрытия ОАП

3. Снижение общей площади поперечного сечения легочных сосудов

- Гипоплазия легких
- Врожденная диафрагмальная грыжа

4. Повышение вязкости крови и функциональная обструкция легочному кровотоку

- Полицитемия
- Гиперфибриногенемия

ПАТОГЕНЕЗ

При ПЛГН после рождения СЛС не снижается, оставаясь выше системного. Это приводит к продолжающемуся шунтированию крови справа налево через фетальные коммуникации в обход легких. Вследствие невозможности увеличения легочного кровотока насыщение артериальной крови кислородом падает и прогрессирует гипоксия. В связи с возрастанием СЛС и ОПСС, возрастает нагрузка на сердце, в большей степени на правый желудочек. Правый желудочек расширяется и развивается недостаточность трехстворчатого клапана с развитием в дальнейшем недостаточности кровообращения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно панамской классификации легочной гипертензии педиатрической рабочей группы Института изучения заболеваний сосудов легких (PVRI) от 2011 года ПЛГН вынесена в отдельную категорию.

Категория 2. Перинатальный дефект адаптации легочных сосудов (персистирующая легочная гипертензия новорожденных, ПЛГН)

2.1. Идиопатическая ПЛГН

2.2. ПЛГН, вызванная или связанная с

2.2.1. Сепсисом

2.2.2. Аспирацией мекония

2.2.3. Врожденным пороком сердца

2.2.4. Врожденной диафрагмальной грыжей

2.2.5. Трисомией 13 (синдром Патау), 18 (синдром Эдвардса) или 21 (синдром Дауна) хромосомы

2.2.6. Лекарственными препаратами и токсинами

Впервые в данной классификации также выделяются в отдельную категорию пренатальная или врожденная педиатрическая гипертензивная сосудистая болезнь легких все ассоциированные формы легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у новорожденных, связанных с материнскими или плацентарными отклонениями, фетальным нарушением развития сосудов легких и фетальной аномалией развития сердца. Но данные состояния не относятся к ПЛГН, и являются ассоциативной ЛАГ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Анамнез

ПЛГН в большей степени встречается у доношенных и переносимых детей, так как гладкие мышцы артериол активно развиваются в III триместре беременности.

Основными клинико-диагностическими критериями ПЛГН являются

- 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 редуцией сердечного выброса и резким снижением оксигенации.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

КОС и газы крови

- Рефрактерная гипоксемия
- Метаболический или смешанный ацидоз
- Возможно преобладание SpO₂, измеренное на преддуктальной конечности (правая рука - до впадения артериального протока) над SpO₂, измеренное на постдуктальной конечности (левая и правая нога – после впадения артериального протока). При ПЛГН разница по пре/постдуктальный SpO₂ более 20%.

Клинический анализ крови

- полицитемия

Биохимический анализ крови

- гипокальциемия
- гипогликемия

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Электрокардиограмма (ЭКГ)

Не является решающим диагностическим критерием ПЛГН

- перегрузка правого предсердия - P-pulmonale во II отведении более 0,3 mV

- перегрузка правого желудочка - ↑ зубца R в I, V1, V2 более 2,1 mV
- ишемические изменения миокарда

Эхокардиография (ЭХО-КГ)

Основным методом диагностики ПЛГН является эхокардиография (ЭХОКГ) с доплеровским картированием. Проведение ЭХОКГ обязательно для всех новорожденных с тяжелой непрерывной гипоксемией для исключения врожденных пороков сердца, дисфункции миокарда или выявления ПЛГН.

При ПЛГН анатомия сердца нормальная. В норме давление в малом круге кровообращения в три раза ниже, чем в системном.

Признаки повышенного давления малом круге кровообращения следующие:

1. Межжелудочковая и межпредсердная перегородка выбухает в левые отделы сердца.
2. Сброс крови справа налево или двунаправленный на открытом овальном окне (ООО) и/или открытом артериальном протоке (ОАП).

Определить давление в легочной артерии можно двумя способами:

1. по скорости струи регургитации на трикуспидальном клапане;
2. методом Kitabatake (наиболее прост и удобен).

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 от системного АД
В абсолютных цифрах, то более 50 мм рт.ст.
- Системное (выраженная) - давление в ЛА равно системному АД
Возможен бидиректоральный ток по фетальным коммуникациям
- Супрасистемное (тяжелая или высокая) - давление в ЛА выше системного

АД

Право-левый сброс возможен по фетальным коммуникациям

В Приложении 2 представлена техника проведения ЭХОКГ при ПЛГН

Рентгенография грудной клетки

Как и клиническое обследование, более эффективна для определения сопутствующих заболеваний легких, таких как паренхиматозное заболевание легких, утечка воздуха и ВДГ. Размер сердца, как правило, нормальный. Легочный кровоток может быть нормальным или ослабленным.

Магнитно-резонансное исследование

Нормальная картина или снижение перфузии легких при развитии ПЛГН. Есть данные об информативности оценки сравнения диаметров легочных артерий и аорты. Необходим для исключения тяжелых пороков развития органов грудной клетки.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью дифференциальной диагностики ПЛГН и ВПС «синего типа» могут применяться следующие тесты:

1. Гипероксический тест

Ребёнку дают дышать кислородно-воздушной смесью с $FiO_2=1,0$ в течение 10 мин через маску или эндотрахеальную трубку (если ребенок уже на ИВЛ). Тест сравнивает

оксигенацию в крови до впадения и после впадения артериального протока, определяя SpO_2 или PaO_2 на правой руке и на левой ноге.

Тест считают положительным, если SpO_2 справа больше на 20%, чем слева, а PaO_2 справа больше на 15-20 мм рт. ст., чем слева, и ребенку может быть выставлен предварительный диагноз ПЛГН.

2. Гипервентиляционный гипероксический тест.

Производится при проведении ИВЛ с высокой частотой (80-100 в минуту), высокой фракцией кислорода ($FiO_2=1,0$) и достаточным для адекватной экскурсии грудной клетки максимальным давлением на вдохе.

Если через 5-10 минут гипервентиляции цвет кожи ребенка из цианотичного перейдет в розовый, то тест считается положительным и ребенку выставляется предварительный диагноз ПЛГН.

Если же через 10 минут у ребенка сохраняется стойкий цианоз, то скорее всего у ребенка - ВПС «синего типа».

При проведении обоих функциональных тестов важно помнить о потенциальной опасности проведения гипервентиляции и использования гипероксической газовой смеси у новорожденных.

НЕОБХОДИМЫЙ МОНИТОРИНГ

1. Электрокардиография в одном основном отведении (ЧСС, ритм);
2. SpO_2 , желательно проводить преддугтально (правая рука) и постдугтально (ноги);
3. Неинвазивное измерение АД (систолическое, диастолическое, среднее);
4. Измерение температуры тела (ядро тела и конечности);
5. Анализ газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови в динамике (при невозможности - капиллярной);
6. Исследование концентрации лактата в динамике;
7. Оценка эффективности респираторной терапии: V_t , C , R , MAP ;
8. *Неинвазивные методы постоянного газового мониторинга:*
 - Транскутанный мониторинг напряжения кислорода и диоксида углерода - $TcPO_2$ и $TcPCO_2$
 - Микроструйная капнометрия $P_{ET}CO_2$
9. *Инвазивное АД, измеренное через:*
 - пупочную артерию;
 - лучевую артерию (желательно преддугтально - правая рука).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Производится с врожденными пороками развития сердца «синего типа», неонатальным сепсисом или пневмонией без ПЛГН, респираторный дистресс синдром без ПЛГН

ЛЕЧЕНИЕ

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.

Принципы интенсивной терапии ПЛГН

- I. Строгий лечебно-охранительный режим
- II. Респираторная терапия
- III. Инотропная поддержка и восполнение объема сосудистого русла
- IV. Снижение тонуса легочных сосудов (применение вазодилататоров)
- V. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)

I. СТРОГИЙ ЛЕЧЕБНО-ОХРАНИТЕЛЬНЫЙ РЕЖИМ

Проводится профилактика гипоксии, гипо-/гипертермии, психомоторного возбуждения (яркий свет, шум, излишняя активность персонала), боли [III, C]

При развитии десинхронизации дыхания ребенка с аппаратным дыханием при проведении ИВЛ / ВЧО ИВЛ вводятся:

седативные препараты:

- Диазепам 0,5%* - в/в болюсно 0,1-0,25 мг/кг каждые 6 часов, постоянная инфузия препарата малоэффективна

(Реланиум является off-label препаратом для новорожденных. При его назначении необходимо оформить в истории болезни ребенка показания и согласие родителей на его применение согласно Приложению 1)*

- 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 0,1-0,2 мг/кг/час;

- Фентанил 0,005% - в/в болюсно до 5-10 мкг/кг, в/в капельно 1 – 5 мкг/кг/час;

- Морфин 1%* - в/в болюсно 0,05-0,2 мг/кг, в/в капельно 0,1-0,15 мг/кг/ч.

(Морфин является off-label препаратом для новорожденных – разрешен с 2-х лет. При его назначении необходимо оформить в истории болезни ребенка показания и согласие родителей на его применение согласно Приложению 1)*

II. РЕСПИРАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ

Стратегия респираторной терапии зависит от наличия или отсутствия паренхиматозной болезни легких и реакции ребенка на лечение:

- У детей без сопутствующего заболевания легких гипоксемия вызвана сбросом крови справа налево. Стратегии оптимизации легочного объема могут быть мало эффективными в данной ситуации. Причиной тому может быть высокое среднее давление в дыхательных путях, нарушение минутного сердечного выброса и повышение СЛС. В данном случае оптимальная будет стратегия «низкого легочного объема», где снижается среднее давление в дыхательных путях с помощью низкого давления при вдохе и сниженного времени вдоха, а оксигенация поддерживается за счет увеличения фракции вдыхаемого кислорода.

- Когда ПЛГН сопровождается паренхиматозным заболеванием легких, ателектаз и вызванное им неправильное распределение вентиляции могут усугубить высокое СЛС. Оптимальная стратегия «оптимизации легочного объема», когда поддерживается адекватный объем легких в состоянии покоя и обеспечивается нормальная оксигенация и вентиляция. Если заболевание легких протекает в тяжелой форме, рекомендуется использовать ВЧО ИВЛ.

Кислородотерапия [III, B]

Кислород расширяет сосуды легких и в первое время он должен подаваться детям с ПЛГН в 100% концентрации, чтобы постараться обратить сужение легочных сосудов. Однако, поддержание PaO₂ на повышенном уровне не дает положительного эффекта. Таким образом, PaO₂ необходимо поддерживать в диапазоне от 70 до 80 мм рт. ст. (SpO₂ > 91-95%), чтобы обеспечить адекватную оксигенацию тканей.

Искусственная вентиляция легких [III, B]

Так как гиперкапния и ацидоз повышают СЛС, в первую очередь в тактике респираторной терапии следует начать и проводить нормовентиляцию ($PaCO_2$ – более 32 мм рт. ст.). Гипервентиляция связана с повреждением легких, гипоперфузией мозга и худшим клиническим исходом.

Стартовые параметры ИВЛ:

Конвекционная ИВЛ, проводимая в первые 2-3 суток в управляемом режиме.

Fr = 40-60 в минуту

PIP = 20-25 см вод. ст.

Tin = 0,35-0,4

PEEP = 5 см вод. ст.

FiO₂ = до 1,0

Высокочастотная искусственная вентиляция легких [II, B]

Применение ВЧО ИВЛ показано у новорожденных с паренхиматозными заболеваниями легких, таких как синдром аспирации мекония, РДС, пневмония, в виде того что данный метод респираторной терапии часто улучшает функции легких и способствует усилению эффекта проводимой ингаляции оксида азота.

Стартовые параметры ВЧО ИВЛ:

CDP = MAP 2-3 см вод. ст. выше, чем при традиционной ИВЛ

Hz = 10-12 Гц (масса ребенка более 2000 г), = 12-15 Гц (масса ребенка менее 2000 г)

ΔP = 4m+25 (m – масса ребенка)

Flow = 20 л/мин

Tin = 33%

FiO₂ = до 1,0

Тактика респираторной терапии:

- При восстановлении самостоятельных попыток дыхания ребенка необходимо перевести на вспомогательных режимы вентиляции;
- Восстановление самостоятельного дыхания может занять период от нескольких дней до недель, в зависимости патологии и возможных осложнений;
- При проведении ВЧО ИВЛ переход на традиционную ИВЛ проводится при снижении P_{aw} ниже 12,0 и $FiO_2 < 0,4$ - PIP до 25 см вод. ст., PEEP = 5 см вод. ст., Tin – 0,40 сек, FiO_2 прежний;
- PIP уменьшают на 1 - 2 см вод. ст. в течение 6 - 24 часов, FiO_2 подбирают соответственно мониторингу преддуктального SpO_2 , так же снижают величину респираторной поддержки (чувствительность триггера и др.) ;
- Критериями экстубации являются: PIP 18-14 см вод. ст., PEEP 4-5 см вод. ст., $FiO_2 \leq 0,4$, частота самостоятельного дыхания менее 60 в минуту;
- После экстубации часть детей с ПЛГН нуждаются в проведении респираторной терапии методом СРАР через назальные канюли, дотации дополнительного кислорода через лицевую маску или носовые канюли, проведения ингаляций с бронходилататорами и муколитиками.

Заместительная терапия сурфактантом [II, A]

При любом паренхиматозном заболевании легких и развитии ПЛГН возможно рассмотрение вопроса об использовании сурфактанта.

Назначение экзогенного сурфактанта может существенно улучшить функцию легких и предотвратить инактивацию эндогенного сурфактанта у новорожденных с паренхиматозными заболеваниями легких.

III. ПОДДЕРЖАНИЕ СИСТЕМНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И АДЕКВАТНОЙ ПЕРФУЗИИ ТКАНЕЙ

- Особенности инфузионной терапии
Поддержание адекватного сердечного выброса, баланса электролитов
- Применение инотропных препаратов
Допамин – Добутамин – Адреналин - Норадреналин

Особенности инфузионной терапии

При ПЛГН присутствует повышенное СЛС, сниженное ОПСС или слабый сердечный выброс, которые приводят к пониженному среднему артериальному системному давлению, может усиливаться сброс крови справа налево. Адекватный объем сосудов должен поддерживаться с помощью жидкостей, вводимых внутривенно.

- Профилактика развития метаболического ацидоза/алкалоза. Проводится рутинный мониторинг уровня глюкозы, кальция, магний, фосфатов в крови. Желательно нахождение рН > 7,45, но не более 7,60. Основным методом коррекции метаболического ацидоза является улучшение перфузии тканей, снижение задолженности тканей по кислороду. Введение бикарбоната натрия не приводит к изменению рН внутри клетки, и в некоторых ситуациях, напротив, может быть потенцирующим фактором усугубления ситуации при неадекватной ИВЛ [I, A]. Но алкализация может быть одним из методов терапии тяжелых форм ПЛГН, когда другие способы лечения ПЛГН недоступны.

- При выходе из шока, на фоне терапии легочной гипертензии должно продолжаться парентеральное питание, дотация жиров не должна превышать 2 г/кг/сутки.

- При необходимости проводят диуретическую терапию: фуросемид (лазикс) дробно в суточной дозировке 1 – 5 мг/кг/сут (максимально 10 мг/кг/сут).

- Проводится профилактика возникновения анемии и полицитемии. Проводится поддержание уровня гемоглобина в диапазоне 140 - 180 г/л (гематокрит – 45-50%).

- Использование antimicrobных препаратов согласно антибактериальной и antimicotической политик медицинского учреждения.

Применение инотропных препаратов [II, B]

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, шаг- 2,0-2,5 мкг/кг/мин до 10 мкг/кг/мин каждые 10- 15 мин.
- Исключение составляет состояние при супрасистемном давлении в ЛА по данным ЭХОКГ, когда 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 (0,1-0,5 мкг/кг/мин). Каждые 15 мин увеличение дозы на 0,1 мкг/кг/мин.
- При отсутствии эффекта от увеличения дозы адреналина – назначаются кортикостероиды – гидрокортизон (в дозе 1-2 мг/кг каждые 6 ч, при необходимости доза увеличивается до 2-2,5 мг/кг каждые 4 часа). Возможно также использование

дексаметазона (0,5 мг/кг, при необходимости повторное введение каждые 2-6 часов).

- 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 ребенка и стабильных 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 [Ш, В]

Алкалоз, созданный искусственной гипокарбией или инфузией бикарбоната 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.

IV. ТЕРАПИЯ ВАЗОДИЛАТАТОРАМИ**

*** - при наличии технической возможности проведения*

Одним из основных компонентов терапии ПЛГН является применение селективных вазодилататоров.

В настоящее время в РФ отсутствуют препараты, зарегистрированные для применения у новорожденных по этим показаниям. Представленные ниже рекомендации имеют доказательную базу и успешно используются в мировой практике.

К препаратам первой линии относится оксид азота (NO). При недостаточном и отрицательном ответе на проводимую ингаляцию NO в терапию подключают инфузию простагландина E₁.

При легочно-гипертензивном кризе максимальную эффективность показано применение инфузии милринона. При его отсутствии и максимальных уровнях инотропной терапии рекомендовано применять левосимендан.

Ко второй линии препаратов относится пероральный прием силденафила и бозентана.

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

I ЛИНИЯ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ

Оксид азота (NO)* [I, A]

(Оксид азота относится к препаратом Off label: не зарегистрирован в РФ как медицинский газ. При его назначении необходимо оформить в истории болезни ребенка показания и согласие родителей на его применение согласно Приложению 1.)*

Фармакология

Вдыхаемый оксид азота (NO) относится к селективным легочным вазодилататорам, уменьшающим внелегочное шунтирование справа налево. Он активирует гуанилциклазу, связываясь с ее гемом, что приводит к увеличению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и последующему расслаблению гладкой мускулатуры

легочных сосудов. Кроме того, ингаляции NO обладают противовоспалительным и антиоксидантным эффектом.

Одобен 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:

• ВПС, при которых необходимо поддерживать высокое сосудистое сопротивление:

- Перерыв дуги аорты
- Выраженная коарктация аорты
- Критический стеноз аорты
- Синдром гипоплазии левых отделов сердца
- Тотальный аномальный дренаж легочных вен;
- Тяжелая дисфункция левого желудочка;
- Тромбоцитопения менее $30 \times 10^9/\text{л}$;
- ВЖК IV степени (относительное противопоказание).

Побочные действия/меры предосторожности

Метгемоглобинемия. Риск развития метгемоглобинемии и повышения концентрации NO₂ резко возрастает при использовании дозы более 20 ppm. Метгемоглобин образуется при соединении с восстановленного гемоглобина с диоксидом азота 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, сульфо-содержащих препаратов, местных анестетиков (ЭМЛА, бензокаин, лидокаин, прилокаин).

Встречаются, но крайне редко, врожденные дефекты в системе ферментов метгемоглобинредуктазы.

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).

Форма выпуска

Баллон со смесью газов NO+N₂ с концентрацией NO 1000 ppm

Оборудование для ингаляции NO:

- Баллон со смесью газов NO+N₂ с концентрацией NO 1000 ppm (частей на миллион)
- Низкопоточный стальной 2-х ступенчатый редуктор
- Флуометр
- Анализатор NO и NO₂ в подаваемой газовой смеси

Способ применения и дозы

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:

$PaO_2 > 50 - 60 \text{ mm Hg}$

$FiO_2 < 0,6$

$iNO = 1 \text{ ppm}$ 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 мониторирующие вдыхаемых газов для постоянного измерения концентраций NO и NO₂ с отключением подачи газа, если концентрации NO или NO₂ превышают допустимые пределы.

Особые указания/приготовление

Хранить баллоны в вертикальном положении в хорошо вентилируемом помещении при комнатной температуре. Персонал отделения должен быть специально обучен обращению с ингаляционным оксидом азота.

Простагландин E₁ – Алпростадил* [III, C]

(Алпростадил относится к препаратам Off label у новорожденных: нет показаний в инструкции по применению к использованию при ПЛГН. При его назначении необходимо оформить в истории болезни ребенка показания и согласие родителей на его применение согласно Приложению 1.)*

Фармакология

Простагландин E₁ (Вазапостан, Алпростан) рекомендуется применять у новорожденных с ПЛГН при закрытом или малом артериальном протоке и признаках нарастания правожелудочковой сердечной недостаточности. Улучшает микроциркуляцию и периферическое кровообращение, оказывает ангиопротекторное действие. При внутривенном введении вызывает расслабление гладкомышечных волокон, оказывает сосудорасширяющее действие, уменьшает ОПСС, снижает АД. При этом отмечается рефлекторное увеличение сердечного выброса и ЧСС. Улучшает реологические свойства крови, способствуя повышению эластичности эритроцитов и уменьшая агрегацию тромбоцитов и активность нейтрофилов, повышает фибринолитическую активность крови.

Способ применения и дозы

Начальная доза: 0,01-0,05 мкг/кг/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.

Форма выпуска

Алпростан, концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мкг/0,2 мл; ампула 0,2 мл, №10

Вазапостан, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 20 мкг/ампула, №10

Побочные действия / меры предосторожности

Частые побочные действия: апноэ (рассматривать возможность назначения аминофиллина), гипотензия, лихорадка, лейкоцитоз, кожные высыпания и брадикардия. Сообщается о гипокалиемии при длительной терапии (> 20 дней), особенно при дозах > 0,05 мкг/кг/мин. После длительного использования (>120 часов) возможно развитие стеноза выходного отдела желудка и обратимая пролиферация коркового вещества длинных костей. Нечастые побочные действия: судороги, гиповентиляция, тахикардия, остановка сердца, отеки, сепсис, диарея и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Редкие побочные действия: крапивница, бронхоспазм, кровотечение, гипогликемия и гипокальциемия.

II ЛИНИЯ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ5) – Силденафил* [II, B]

(Силденафил относится к препаратам Off label: нет показаний в инструкции по применению к использованию при ПЛГН. При его назначении необходимо оформить в истории болезни ребенка показания и согласие родителей на его применение согласно Приложению I.)*

Фармакология

Силденафил – селективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5). Ингибирование фосфодиэстеразы приводит к накоплению цГМФ в гладкой мускулатуре легких, что сопровождается расслаблением легочных сосудов. Также препарат потенцирует действие ингаляционного оксида азота. У взрослых препарат быстро всасывается при пероральном приеме: биодоступность 40 %; максимальная концентрация достигается через 30 - 120 минут. Сначала метаболизируется печеночной CYP3A4 с образованием активного метаболита (N-десметилсилденафила), который также ингибирует ФДЭ5. Период полувыведения силденафила у новорожденных 1-ого дня жизни достигает 56 часов, а его метаболита- 10 часов. По сравнению данных у взрослых, период полувыведения и силденафила, и его метаболита составляет у взрослых около 4 часов. Клиренс увеличивается быстро (втрое) в первую неделю жизни, вероятно это связано с созреванием и становлением гемодинамики больного. Клиренс снижен при значительной почечной и печеночной недостаточности. Концентрация силденафила может сильно возрасти при сочетанном использовании с препаратами, ингибирующими CYP3A4 (например, эритромицином, амлодипином и циметидином).

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 (неделя, месяцы), снижение дозы ступенчатое.

Форма выпуска

Ревацио - Таблетка, покрытая оболочкой, 20 мг, 90 шт в упаковке.

Побочные действия / меры предосторожности

Использование препарата у новорожденных с ВДГ рассматривается как экспериментальный метод. Данные применения у новорожденных крайне скудны.

К самым важным побочным эффектам относятся ухудшение оксигенации и системная гипотензия.

С осторожностью назначается при сепсисе.

Силденафил вызывает преходящее нарушение цветового восприятия у взрослых; также предполагается, что он увеличивает риск тяжелой ретинопатии у недоношенных.

Антагонисты эндотелииновых рецепторов – Бозентан* [II, A]

(Бозентан относится к препаратам Off label у новорожденных: нет показаний в инструкции по применению к использованию при ПЛГН. При его назначении необходимо оформить в истории болезни ребенка показания и согласие родителей на его применение согласно Приложению 1.)*

ЕТ-1 – мощный вазоконстриктор и митоген гладкомышечной клетки сосудов, концентрация которого увеличена в плазме и ткани легкого у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Несколько исследований показали, что иммунореактивная ЕТ-1 сыворотка увеличена у новорожденных с ПЛГН.

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 (неделя, месяцы), снижение дозы ступенчатое.

Форма выпуска

Траклир, таблетка, покрытая оболочкой, 62,5 мг или 125 мг. 56 шт в упаковке.

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 (ФДЭЗ) – Милринон* [III, C]

(Милринон относится к лекарственным препаратам не зарегистрированным на территории РФ. При его назначении необходимо оформить в истории болезни ребенка показания и согласие родителей на его применение согласно Приложению 1.)*

Фармакология

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. Препарат вызывает умеренное снижение системного артериального давления. Милринон не взаимодействует с бета-адренергическими рецепторами, не подавляет активность натрий-калий-аденозинтрифосфатазы.

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.

Форма выпуска

0,1% раствор в ампулах по 10 мл (10 мг).

Побочные действия / меры предосторожности

На ССС: тахикардия, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, приступы стенокардии, артериальная гипотензия. Описаны случаи трепетания желудочков. На НС: головная боль, тремор. АР: кожная сыпь, зуд; редко — анафилактический шок, бронхоспазм. Прочие: гипокалиемия, тромбоцитопения.

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

Милринон нельзя смешивать в одной емкости для в/в введения с фуросемидом или буметанидином.

Противопоказания

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

Инодилятатор – Левосимендан* [V, D]

(Левосимендан относится к препаратам Off label у новорожденных: нет показаний в инструкции по применению к использованию при терапии ПЛГН и шока у новорожденных. При его назначении необходимо оформить в истории болезни ребенка показания и согласие родителей на его применение согласно Приложению 1.)*

Фармакология

Кардиотоническое средство, повышает чувствительность сократительных белков к Ca^{2+} путем связывания с тропонином С миокарда в кальциево-зависимой фазе, увеличивает силу сердечных сокращений, не влияет на расслабление желудочков. Открывает АТФ-чувствительные K^+ -каналы в гладких мышцах сосудов, и таким образом вызывает расслабление системных и коронарных артерий и вен. Является селективным ингибитором фосфодиэстеразы 3.

Форма выпуска

Симдакс. Флаконы 5 или 10 мл с концентрацией 2,5 мг/мл.

Способ применения и дозы

Лечение начинают с нагрузочной дозы 6–12 мкг/кг, которую вводят в течение 10 мин. Более низкая доза — 6 мкг/кг — рекомендуется пациентам, получающим сопутствующую в/в терапию вазодилататорами и/или инотропными средствами. Назначение более высокой нагрузочной дозы — 12 мкг/кг — будет сопровождаться более сильным гемодинамическим эффектом, но при этом не исключено, что частота преходящих побочных эффектов также увеличится.

Затем проводят непрерывную инфузию со скоростью 0,1 мкг/кг/мин.

Реакцию пациента на терапию оценивают при введении нагрузочной дозы или в течение 30–60 мин после корректировки дозы или в зависимости от клинической картины. При выраженных изменениях показателей гемодинамики (артериальная гипотензия, тахикардия) следует снизить скорость инфузии до 0,05 мкг/кг/мин или прекратить инфузию. При хорошей переносимости начальной дозы и необходимости более выраженного гемодинамического эффекта скорость инфузии можно увеличить до 0,2 мкг/кг/мин.

Рекомендуемая длительность инфузии составляет 24 ч. После прекращения инфузии признаков развития толерантности или синдрома отмены выявлено не было.

Гемодинамические эффекты наблюдаются в течение, по крайней мере, 24 ч и могут сохраняться в течение 9 дней после завершения 24-часовой инфузии.

Побочные действия / меры предосторожности

Очень часто (1/10 и более): головокружение, головная боль, мерцательная аритмия, трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, снижение АД, в т.ч. выраженное, СН, ишемия миокарда, экстрасистолия. Часто (1/100 и более и менее 1/10): снижение Нв, гипокалиемия, бессонница, тошнота, рвота, диарея, запор.

Передозировка: Симптомы: выраженное снижение АД; тахикардия и удлинение интервала QT (дозы 0,4 мкг/кг/мин и выше). Лечение: при снижении АД — парентеральное введение жидкости, допамин — для больных с ХСН и эпинефрин — для

больных, перенесших кардиохирургическую операцию. Необходимо проводить постоянный контроль ЭКГ, гемодинамики (с использованием инвазивных методов) и содержания электролитов в сыворотке крови. Передозировка приводит к увеличению концентрации в плазме активного метаболита, что в свою очередь может привести к более выраженному и длительному эффекту в отношении ЧСС. Это в свою очередь требует увеличения времени наблюдения за пациентом.

Противопоказания

Гиперчувствительность, механическая обструкция, препятствующая заполнению и/или выбросу крови из желудочков, тяжелая почечная (КК меньше 30 мл/мин), печеночная недостаточность, выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт.ст.), выраженная тахикардия (ЧСС более 120 уд/мин), желудочковая тахикардия типа "пируэт" в анамнезе, нескорректированная гипокалиемия или гиповолемия.

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Магния сульфат* [V, D]

(Магния сульфат относится к препаратам Off label у новорожденных: нет показаний в инструкции по применению к использованию при ПЛГН. При его назначении необходимо оформить в истории болезни ребенка показания и согласие родителей на его применение согласно Приложению 1.)*

Магний препятствует поступлению иона кальция в клетки гладкой мускулатуры, тем самым способствуя неселективной вазодилатации. Потенциально желательное действие магния включает в себя антитромботический эффект, седативный эффект, расслабление мышц, и уменьшение повреждения тканей, вызванного оксидантами.

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 мк/кг/час.

Форма выпуска

25% раствор в ампулах по 10 мл (250 мг).

Побочные явления

Системная гипотензия, гипокалиемия

Противопоказания

Нарушения ритма сердца, поражение миокарда, выраженная артериальная гипотензия.

Нитроглицерин - Перланганит* [V, D]

*(*Нитроглицерин относится к препаратам Off label у новорожденных: нет показаний в инструкции по применению к использованию при ПЛГН. При его назначении необходимо оформить в истории болезни ребенка показания и согласие родителей на его применение согласно Приложению 1.)*

Нитроглицерин увеличивает содержание свободного радикала оксида азота (NO), который активирует гуанилатциклазу и увеличивает содержание цГМФ (контролирует дефосфорилирование легких цепей миозина) в гладкомышечных клетках сосудов. Расширяет преимущественно венозные сосуды, вызывает депонирование крови в венозной системе и снижает венозный возврат крови к сердцу (преднагрузку) и конечное диастолическое наполнение левого желудочка. Системная артериальная вазодилатация (расширяет в основном крупные артерии) сопровождается снижением ОПСС и АД, т.е. постнагрузки.

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

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл; ампула 10/50 мл

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).

V. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ [I, A]**

**** - при наличии технической возможности проведения**

ЭКМО - использование механических устройств, которые временно (от нескольких дней до нескольких месяцев) поддерживают функции сердца и/или легких (полностью или частично) при сердечно-легочной недостаточности, ведущее к восстановлению функции органа или его замещению.

Цель: Поддержание достаточной доставки кислорода тканям и органам и удаление CO₂ в приемлемом соотношении с метаболизмом. Также необходимо исключить любые дополнительные повреждения органов и систем в связи с кардиотонической терапией или ИВЛ, предоставив время для восстановления функции сердца и/или легких.

Показания:

Более одного критерия

- AaDO₂ > 605-620 мм рт. ст. не менее 4-12 часов
- PaCO₂ < 35 – 60 мм рт. ст. (pH<7.15) 2-12 часов
- OI > 40 в течение 2-х часов
- Ацидоз и шок pH<7.25 в течение 2-х часов
- Баротравма при MAP>15-18

Противопоказания:

Большинство противопоказаний являются относительными: оценивая соотношение рисков (*в том числе риск использования ценных ресурсов, которые могут быть использованы для других пациентов*)/ потенциальных выгод

Абсолютные

- Летальные хромосомные аномалии
- Необратимые повреждения головного мозга
- ВЖК III степень или более

Относительные

- Необратимые повреждения органов (если не планируется трансплантация)
- Вес при рождении меньше 2000 грамм
- Возраст гестации меньше 34 недель
- Недавние нейрохирургические процедуры или внутричерепное кровоотечение (в течение 10 дней)
- Пациенты с тяжелой неврологической патологией, генетическими аномалиями
- Терминальные стадии печеночной, почечной недостаточности, легочной гипертензии
- Механическая вентиляция при жестких режимах 7 дней или более

Минимальное необходимое оборудование для ЭКМО

- Насос центрифужного типа
- Одноразовый контур с оксигенатором
- Теплообменник
- Одноразовые венозные или артериальные канюли (в зависимости от типа ЭКМО)
- Инфузомат для непрерывного введения гепарина
- Монитор для контроля над показателями гемодинамики пациента
- Аппарат измерения АЧТВ

Типы ЭКМО. Существует два вида ЭКМО – вено-артериальная (В-А) и вено-венозная (В-В).

Вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация используется при необходимости проведении вспомогательного кровообращения.

Вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация применяется при изолированной дыхательной недостаточности. У новорожденных с ПЛГН возможно проведение ЭКМО через двухпросветный катетер, вводимый во внутреннюю яремную вену.

Для канюлизации используются, тонкостенные канюли, стенки которых усилены металлической спиралью, что предотвращает возникновение перегибов канюли.

Удаление канюли требует хирургического вмешательства, если применялась В-А ЭКМО. Если канюляция была произведена с помощью проводника и без лигирования сосуда, то после удаления канюли необходимо лишь наложить кожный шов.

Газообмен и гемодинамика. Имеются различия между вено-венозным и вено-артериальным ЭКМО. При вено-артериальном ЭКМО сердечный выброс представляет собой сумму собственного сердечного выброса больного и объемной скорости ЭКМО. Так как происходит смешивание крови в периферической артерии, наиболее точным методом оценки адекватности доставки кислорода является измерение насыщения кислородом смешанной венозной крови. Адекватной оксигенацией считается насыщение крови кислородом более 70%, взятой из венозной линии. Вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация не влияет на сердечный выброс. Так как рециркуляция и смешивание венозной крови в большей степени, чем при В-А ЭКМО, для оценки для оценки адекватности ЭКМО необходимо производить анализ газового состава артериальной крови больного. Оптимальной считается поддержка газов в крови на уровне $PaO_2 = 100$ мм рт. ст. и $PaCO_2 = 30$ мм рт. ст.

Респираторная терапия при ЭКМО. Применяется принцип сохранения функционального покоя легких. Во время проведения ЭКМО легкие раздуты, но не перерастянуты. Режим ИВЛ: VR = 10 в мин, PIP = 20 см вод. ст., PEEP = 10 см вод. ст., $FiO_2 = 0,3$.

Уход от ЭКМО. ЭКМО прекращают, когда на обходную циркуляцию требуется менее 15 % сердечного выброса, а легкие обеспечивают уровень PaO_2 выше 60 и $PaCO_2$ ниже 40 при частоте дыхания менее 30 в 1 мин. Продолжительность процедуры ЭКМО может составлять от 24 часов до 2-х и более недель.

Исходы ЭКМО. Большинству пациентов с ПЛГН достаточно 5-7 дней терапии ЭКМО. Однако, иногда может потребоваться 2 или более недель для адекватного восстановления кровообращения в легких при тяжелых формах ПЛГН. Пациенты, у которых не наблюдается улучшений, могут страдать необратимым нарушением, таким как дисплазия альвеолярных капилляров или тяжелая легочная гипоплазия.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПЛГН

При возникновении ЛЕГОЧНО-ГИПЕРТЕНЗИВНОГО КРИЗА у новорожденного рекомендуется [III, C]:

- Достижение адекватного обезболивания:

- Фентанил 0,005% — в/в болюсно до 10 мкг/кг, в/в капельно увеличение дозировки до 5 - 7,5 - 10 мкг/кг/час;
- Достижение адекватной миоплегии
 - Атракуриум 1% в/в болюсно 0,6 мг/кг нагрузочная доза, 0,3 мг/кг поддерживающая доза каждые 30-40 минут, в/в капельно 0,3-0,5 мг/кг/час.
 - Пипекурония бромид 0,2% в/в болюсно 0,08 мг/кг, в/в капельно — 0,02 мг/кг/час
- Увеличение параметров проводимого типа ИВЛ, увеличение FiO₂ вплоть до 100%.
- При проведении традиционной ИВЛ и достижению максимальных параметров, перейти на ВЧО ИВЛ
- Увеличить дозу оксида азота до 20-40 ppm если проводится ингаляция оксида азота, если нет – то начать ингаляцию оксида азота в стартовой дозировке 20 ppm.
- При невозможности проведения ингаляции оксида азота или плохого ответа на проводимую терапию оксидом азота – начать инфузию в/в капельно алпростадил в дозе 0,01-0,05 мкг/кг/мин.
- При развитии острой лево- и/или правожелудочковой недостаточности необходимо использование Милринона (ударная доза составляет 50 мкг/кг; препарат вводят медленно, в течение 10 мин; поддерживающая доза — 0,375-0,75 мкг/кг/мин). При отсутствии Милринона, возможно использование Левосимендана на фоне проводимой инотропной терапии.
- При неэффективности данных мероприятий начать подготовку к проведению процедуры ЭКМО.

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЛГН

Контроль эффективности лечения осуществляется на основании оценки клинических проявлений и динамической оценке ЭХО-графической картины.

ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Выжившие пациенты с тяжелой формой ПЛГН и/или получавшие терапию ЭКМО находятся в группе риска по задержке развития, двигательной нетрудоспособности и нарушениям слуха. Одно из исследований показало, что выжившие дети с ПЛГН имели большую вероятность развития нейросенсорной тугоухости по сравнению с контрольной группой. Этот вывод был сделан на основе аудиологического обследования и присутствия хронических проблем со здоровьем (напр., детский церебральный паралич, задержка развития, прием бронхорасширяющих средств и вспомогательное обучение), согласно отчетам родителей о развитии детей с 5 до 11 лет. Применение ингаляции оксида азота не повышает риск неблагоприятных исходов.

ОСОБЕННОСТИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

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 С ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

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

ВАКЦИНАЦИЯ

Профилактика инфекционных заболеваний является важной задачей для детей, перенесших ПЛГН. Рекомендуется проведение в дополнение к графику вакцинации, согласно Национальному календарю прививок, вакцинацию от гриппа. Детям с ВПС и БЛД показана профилактика развития тяжелой инфекции дыхательных путей, вызванной респираторным синцитиальным вирусом.

МЕРЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

Медицинская, физическая и психологическая реабилитация детей после перенесенной ПЛГН базируется на принципах реабилитации детей с респираторной патологией и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика ПЛГН заключается в снижении воздействия факторов риска со стороны матери: профилактика внутриутробной гипоксии плода, контроль за перенашиванием, ограничение приема беременной НПВС, недопущение длительного безводного промежутка, ограничение и запрет курения во время беременности, проведение профилактики РДС плода глюкокортикоидами при наличии показаний, профилактика и терапия внутриутробной инфекции. Также важным звеном в профилактике ПЛГН является совершенствование первичной реанимационной помощи в родильном зале и следование протоколам ведения новорожденных с различными заболеваниями в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Astrid E. Lammers, Franz Freudenthal, Ian Adatia, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulmonary Circulation* 2011; Vol 1:No 2; p. 280-285.
2. Maria Jesus del Cerro, S. Harikrishnan, Steven Abman, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulmonary Circulation* 2011; Vol 1:No 2; p. 286-298.
3. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; 131:55.
4. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996; 97:48.
5. Bhutani VK, Abbasi S, Sivieri EM. Continuous skeletal muscle paralysis: effect on neonatal pulmonary mechanics. *Pediatrics* 1988; 81:419.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics* 2000; 106:344.
7. Tourneux P, Rakza T, Bouissou A, et al. Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2008; 153:345.
8. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:597.
9. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics* 1998; 101:325.
10. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; :CD000399.
11. Baquero H, Soliz A, Neira F, et al. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006; 117:1077.
12. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2009; 155:841.
13. Eriksen V, Nielsen LH, Klokke M, Greisen G. Follow-up of 5- to 11-year-old children treated for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Acta Paediatr* 2009; 98:304.
14. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73:372.
15. Sehgal A, Athikarissamy SE, Adamopoulos M: Global myocardial function is compromised in infants with pulmonary hypertension. *Acta Paediatrica* 2012; 101: 410–413.
16. Patel N, Mills JF, Cheung MM: Assessment of right ventricular function using tissue Doppler imaging in infants with pulmonary hypertension. *Neonatology* 2009; 96: 193–199, discussion 200–202.
17. McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE: Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care* 2006; 21: 217–222.
18. Filan PM, McDougall PN, Shekerdemian LS: Combination pharmacotherapy for severe neonatal pulmonary hypertension. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 219–220.
19. McNamara PJ; Shivananda SP, Mohit Sahni, David Freeman, Anna Taddio, Pharmacology of Milrinone in Neonates With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn and Suboptimal Response to Inhaled Nitric Oxide. *Pediatric Critical Care Medicine* 2013; 14: 1: 74-84.
20. Hahn S, Choi HJ, Soll R, Dargaville PA. Lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD003486.
21. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 8: CD005494.

22. Ho JJ, Rasa G. Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD005588.
23. Bassler D, Kreutzer K, McNamara P, Kirpalani H. Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD007802.
24. More K, Athalye-Jape G, Rao SC, Patole SK. Endothelin receptor antagonists for persistent pulmonary hypertension in term and late preterm infants (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD010531.
25. NeoFax 2010. Thomson Reuters Clinical Editorial
26. Национальное руководство по интенсивной терапии. Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова, ГЕОТАР-Медиа, 2009
27. Национальное руководство по неонатологии. Под редакцией Н.Н. Володина. ГЕОТАР-Медиа, 2007
28. Любименко В.А., Мостовой А.В., Иванов С.Л. Высокочастотная вентиляция легких в интенсивной терапии новорожденных.// Мир Медицины, Санкт-Петербург, 2001.
29. Александрович Ю.С. Интенсивная терапия новорожденных. Руководство для врачей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов. – СПб.: Издательство Н-Л, 2013.
30. Руководство по легочной гипертензии у детей. Под редакцией Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. Москва, 2013

Форма оформления назначения пациенту лекарственного препарата по жизненным показаниям при наличии расхождения с инструкцией по применению.

КОНСИЛИУМ

по поводу назначения пациенту лекарственного препарата по жизненным показаниям при наличии расхождения с инструкцией по применению

г. _____ « ____ » _____ 20__
Учреждение: _____

Ф.И.О. Пациента: _____

Дата рождения: « ____ » _____ г.

История болезни: № _____

ДИАГНОЗ: _____

Проводимые методы лечения:

Обоснование назначения препарата с оценкой ранее проводимого лечения:

Учитывая изложенное, Консилиум принимает решение о введении в терапию по жизненным показаниям следующего препарата:

Главный врач (_____)

Заведующий отделением (_____)

Лечащий врач (_____)

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02 декабря 2013 года № 886н «О внесении изменений в Порядок создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 502н, и в Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1175н» рекомендация Консилиума обсуждена на заседании врачебной комиссии.

СОГЛАСИЕ ВРАЧЕБНОЙ КОМИССИИ ПОЛУЧЕНО.

Протокол заседания врачебной комиссии от « ____ » _____ 20__ года № ____ .

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ
ЗАКОННОГО ПРЕДСТАВИТЕЛЯ ПАЦИЕНТА***

Я, _____, являющийся
(Ф.И.О. законного представителя пациента)

законным представителем Пациента: _____,
(Ф.И.О. пациента)

получил от лечащего врача _____
(Ф.И.О. лечащего врача)

сведения о препарате _____,
а также подробную информацию о противопоказаниях к применению и возможных
побочных эффектах, выражающихся в
следующем: _____

Я в доступной для понимания форме проинформирован о том, что данный препарат,
несмотря на отсутствие в инструкции к препарату показаний к применению, рекомендован
отечественными и зарубежными специалистами для проведения лечения заболевания

Я согласен с тем, что в случае моего отсутствия решение о применении препарата Пациенту
по жизненным показаниям может принимать Консилиум или дежурный врач в соответствии
с их профессиональными суждениями.

Я, _____,
(Ф.И.О. законного представителя пациента)

с применением в схеме терапии препарата

_____ (наименование препарата)

(написать прописью «СОГЛАСЕН» или «НЕ СОГЛАСЕН») _____

Подпись законного представителя Пациента _____

паспорт _____

кем выдан _____

дата выдачи _____

Дата: « ____ » _____ 20__ г.

*Законные представители: мать, отец, усыновитель, опекун и попечитель.

Техника выполнения ЭХО-КГ

Признаки высокого давления в малом кругу кровообращения*	Доступ, позиция	Режим измерения	Интерпретация/комментарии
Межпредсердная перегородка выбухает в левое предсердие	Субкостальный/верхушечный доступ, четырехкамерная позиция	Двухмерный (В-режим)	
Межжелудочковая перегородка выбухает в левый желудочек	Парастерноальный доступ по короткой оси на уровне желудочков	Двухмерный (В-режим)	Правый желудочек приобретает форму буквы D (в норме имеет форму полумесяца)
	Парастерноальный доступ по длинной оси (как при определении фракции выброса)	Одномерный (М-режим)	Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки
Сброс крови справа налево или двунаправленный на открытом овальном окне и/или артериальном протоке		Цветное доплеровское картирование (ЦДК)	Ток через ОАП/ООО определяется синим цветом, хорошо визуализируется из супрастерноального доступа

Методы измерения давления в легочной артерии**	Позиция датчика	Режим измерения	Расчеты/комментарии
По скорости струи регургитации на трикуспидальном клапане	Верхушечный доступ, четырехкамерная позиция	Постоянно-волновой доплеровский режим (C-W)	Регургитация на трикуспидальном клапане есть всегда. У детей, как правило, хорошая кооптация створок и струя регургитации часто очень тонкая, её сложно визуализировать. К градиенту, полученному на струе регургитации трикуспидального клапана (мм Hg) следует прибавить 5 (мм Hg – это нормальное давление в правом предсердии)
Методом Kitabatake Расчет среднего давления в	Парастерноально по короткой оси визуализируется	Импульсно-волновой доплеровский	Следует увеличить «развертку» для точного определения пика скорости.

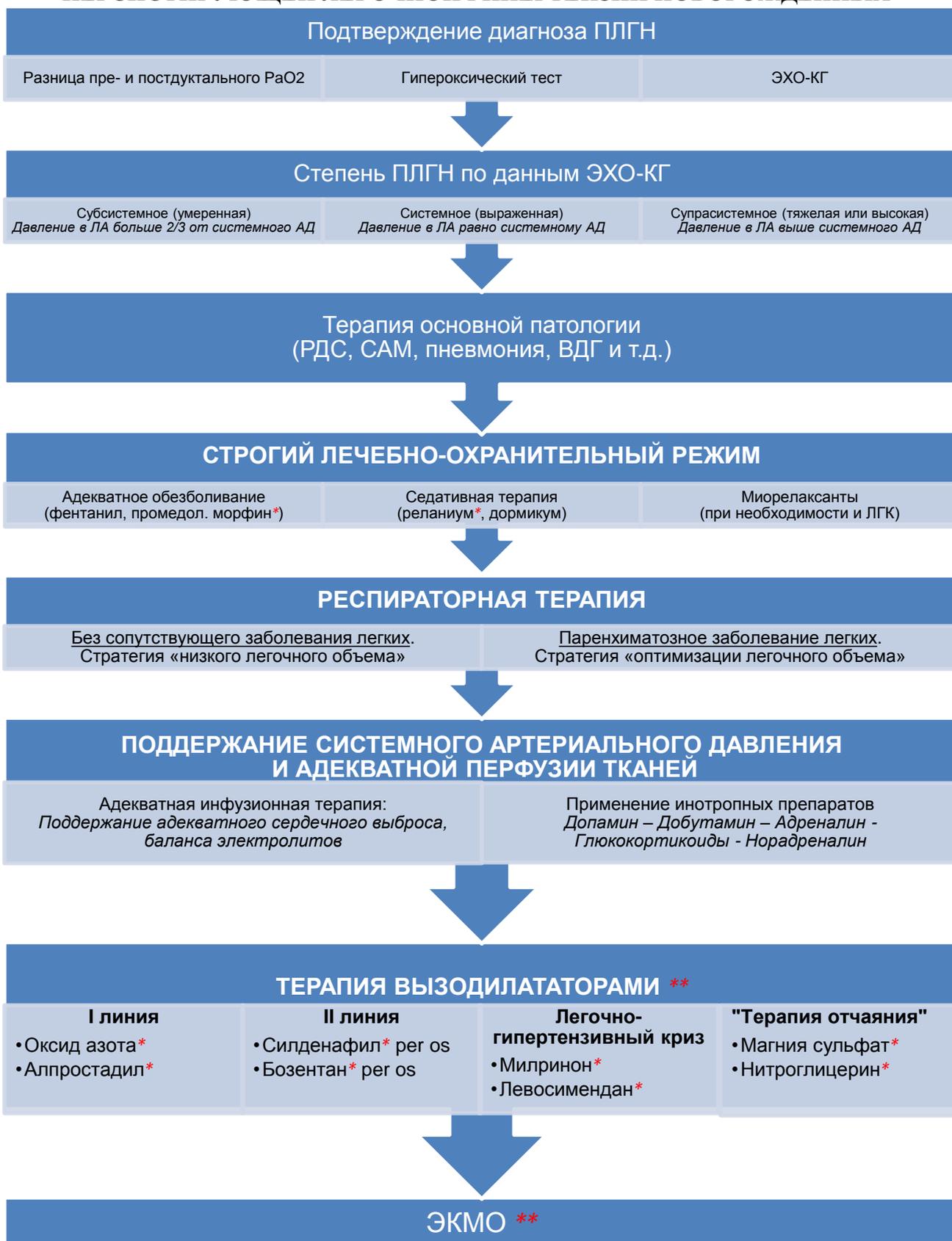
легочной артерии по А. Kitabatake	легочная артерия/выносящий тракт правого желудочка	й режим (P-W)	Метод основан на определении временных параметров систолического потока в легочной артерии. Определяют отношение времени ускорения потока (АТ – время от начала потока до пика скорости) в выносящем тракте правого желудочка к времени выброса (ЕТ – время от начала потока до его окончания). Это отношение находится в обратной зависимости от величины среднего давления в легочной артерии. В таблице 2 представлены значения этого показателя в зависимости от величины отношения АТ/ЕТ
-----------------------------------	--	---------------	---

* Эхокардиографическая картина ПЛГН особенно схожа с тотальным аномальным дренажем легочных вен. Для дифференциального диагноза следует визуализировать легочные вены, в норме впадающие в левое предсердие.

** Эхокардиографический метод определения давления в легочной артерии имеет погрешность. Лучше проводить три измерения и выбирать среднее значение

Среднее давление в легочной артерии (мм рт. ст.) в зависимости от величины отношения АТ/ЕТ					
АТ/ЕТ	СрДЛА	АТ/ЕТ	СрДЛА	АТ/ЕТ	СрДЛА
0,19	74	0,28	41	0,37	23
0,20	69	0,29	38	0,38	21
0,21	64	0,30	36	0,39	20
0,22	60	0,31	34	0,40	19
0,23	57	0,32	31	0,41	17
0,24	53	0,33	30	0,42	16
0,25	50	0,34	28	0,43	15
0,26	47	0,35	26	0,44	14
0,27	44	0,36	24	0,45	13

АЛГОРИТМ ПРОТОКОЛА ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НОВОРОЖДЕННЫХ



* Off-label, необходимо информированного согласие на применение (Приложение 1)

** - при наличии технической возможности проведения